

# APORTACION AL ESTUDIO GENETICO DE LA DISTROFIA MUSCULAR PROGRESIVA, TIPO III

(Enfermedad de Duchenne) \*

Dr. AUGUSTO COROMINAS VILARDELL  
(Barcelona)

*A mi maestro, el  
Profesor Máximo Soriano.*

## I. INTRODUCCION

### 1) *Objeto del trabajo*

Este trabajo tiene una doble finalidad: 1.º presentar el resultado de nuestras investigaciones genéticas realizadas en el terreno de las enfermedades musculares y 2.º llamar la atención sobre el interés y la importancia de las miopatías, revisando datos bibliográficos y presentando una estadística de la incidencia probable de estas enfermedades en nuestro país.

Nuestras investigaciones genéticas se han desarrollado bajo dos aspectos: 1.º análisis de «Pedigrees» de cada grupo de miopatías (Genética estadística) y 2.º Investigacio-

nes de las actividades séricas de creatinfosfoquinasa, aldolasa, transaminasas y lactatodeshidrogenasa no solamente en enfermos, sino también en familiares de éstos (Genética bioquímica). Ello es especialmente importante en la Distrofia Muscular Progresiva, Tipo III a (*Duchenne*), donde las investigaciones de CPK demuestra un porcentaje importante de hembras portadoras de la enfermedad.

La investigación genética de las miopatías es compleja, en primer lugar por circunstancias de tipo humano, comprendiendo en ellas, el abandono en que se tiene algunos enfermos; la negativa de algunos familiares a dejarse examinar; las distancias geográficas que separan algu-

---

(\*) Memoria presentada al Concurso de 1969 de la Real Academia de Medicina de Barcelona. Premio «Anales de Medicina y Cirugía». Declarada laudable y publicada con autorización de su autor.

Trabajo ejecutado en el Laboratorio de Bioquímica de la Clínica Médica B., Prof. M. Soriano, de la Facultad de Medicina de Barcelona.

nos familiares; el sentido de culpabilidad que embarga a algunos heterozigotos, por lo que se niegan a suministrar información verdadera.

En el orden genético, las dificultades son grandes por tener que analizar grupos pequeños puesto que las miopatías son poco frecuentes, las dificultades clínicas de encastrar en una entidad clínico-genética determinada a un enfermo (por ejemplo, DMP, tipo miembros-cintura y forma *Becker*), tanto es así, que hemos tenido que prescindir de más de un 25% de nuestra casuística por no disponer de un diagnóstico correcto. Es, en ocasiones, difícil de diferenciar entre caso esporádico producido por mutación y proceso heredado con microsíntomas en los antecesores (por ejemplo, *Enfermedad Steinert*). Asimismo, en determinados casos, es difícil la diferenciación entre proceso heredado y fenocopia, como ocurre con la DMP, Tipo II (limb-girdle Type) y la poliomielitis.

Desarrollaremos el trabajo de acuerdo con las siguientes directrices: en el capítulo primero consideramos las leyes básicas de transmisión hereditaria; en el segundo trataremos de los métodos empleados en este estudio; el siguiente (III) estará consagrado a las distintas formas clínico-genéticas de Distrofia muscular progresiva, dedicando especial interés al estudio de las hembras clínicamente sanas transmisoras de la enfermedad y, finalmente, desarrollaremos las conclusiones obtenidas.

Dadas las limitaciones de espacio impuestas en las bases del concurso, hemos tenido en ocasiones, de prescindir de numerosas citas bibliográficas, no esenciales, y de la descripción detallada de cada árbol genealógico estudiado. Referente a las ilustraciones, hemos tenido que prescindir de numerosas figuras de familias presentando solamente aquellas que consideramos imprescindibles para la comprensión del texto.

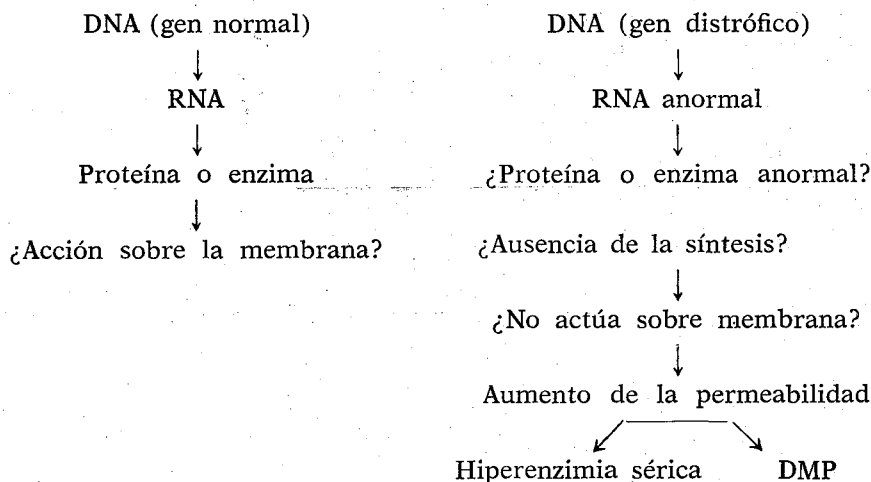
## 2) *Consideraciones generales sobre la herencia de las miopatías*

En la genética actual pueden distinguirse tres vertientes: a) la citogenética que estudia la morfología de los cromosomas. Ha experimentado un gran impulso desde que Tjo y Levan en 1956, demuestran que el número de cromosomas de la especie humana es 46 y no 48 como venía admitiéndose. La creación de técnicas de estudio de los cromosomas de diversas células, relativamente simples, ha permitido demostrar la existencia de anomalías cromosómicas en una serie de enfermedades (S. Turner, S. Klinefelter, S. Down...); sin embargo, solamente en raras excepciones, se han hallado alteraciones cromosómicas en las miopatías.

b) La genética bioquímica estudia los errores congénitos del metabolismo. Así se ha demostrado que, en una serie de enfermedades, existe un déficit parcial o total de un

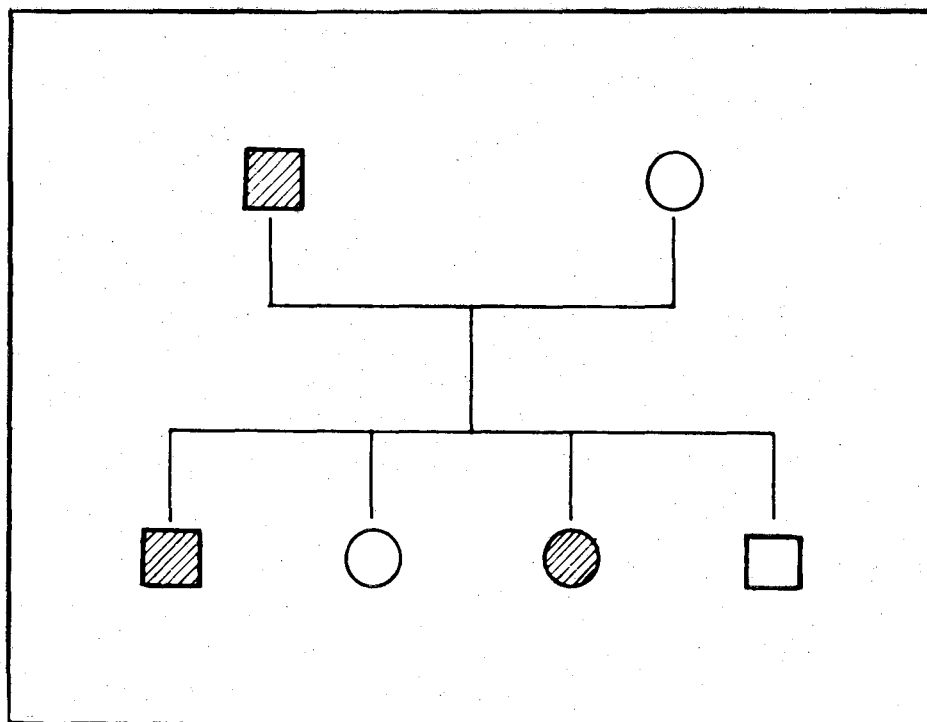
enzima decisivo en un paso metabólico determinado. Por ejemplo, en la galactosemia hay un déficit de galactosa 1 fosfato uridil transferasa; en el síndrome de Crigler-Naggar falta glucuronil transferasa. Si bien numerosos autores consideran que se pueden englobar las distrofias musculares dentro del capítulo de errores congénitos del metabolismo, solamente en contadas miopatías (enfermedad de Mac Ardle y otras glucogenosis con alteración muscular), ha podido ser precisado el déficit enzimático. La presencia en el músculo de la Distrofia Muscular Progresiva de un patrón isoenzimático de LDH de tipo fetal hizo concebir, ciertas esperanzas de es-

clarecer el origen de estas enfermedades. Estas esperanzas fueron vanas al demostrarse idéntico patrón isoenzimático en otras lesiones musculares. Diversos autores (Richterrich; Roththauwe y Kowalewski 1965) consideran la distrofia de Duchenne un error metabólico, en el que la lesión más importante estaría a nivel de la membrana celular en la que estaría aumentada su permeabilidad, permitiendo, secundariamente, el paso anormal de macromoléculas (proteínas, enzimas), al espacio extracelular. Compartiendo la idea de estos autores creemos que el mecanismo lesional podría esquematizarse de la siguiente forma:

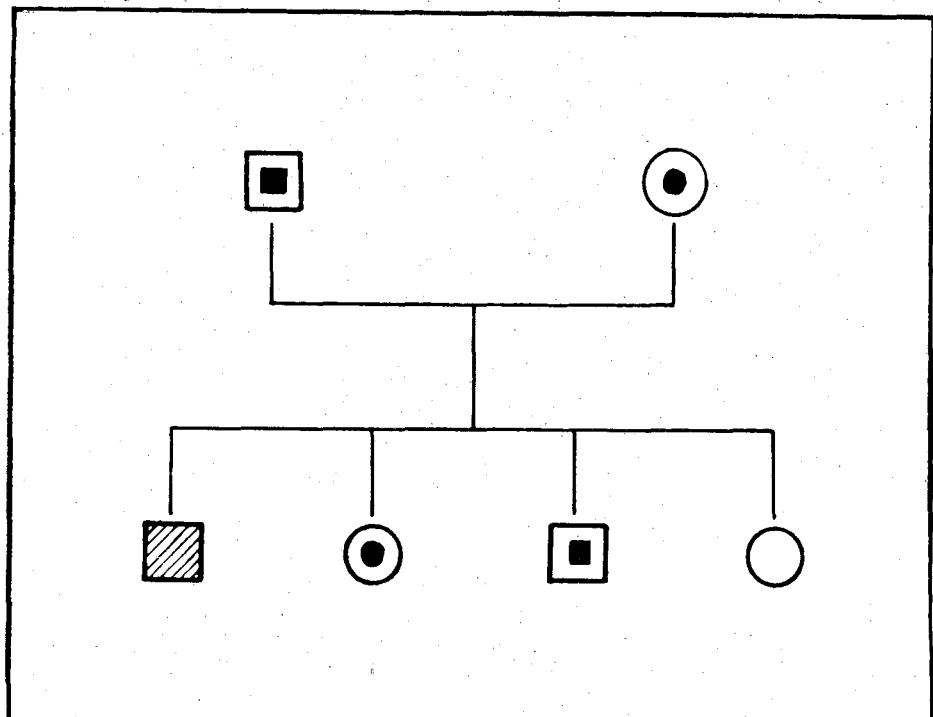


El ac. desoxirribonucleico del gen normal sintetizaría a través del ribonucleico una proteína o un enzi-

ma cuya acción recaería sobre la membrana celular. Este enzima o no se sintetizaría o se haría de un mo-



a



b

Figura 1. — a) Herencia autosómica dominante. Si un miembro de la generación primera tiene un gen dominante, lo transmitirá con manifestación fenotípica a la mitad de su descendencia. b) Herencia autosómica recesiva. Los padres son heterocigotos, sin manifestación fenotípica para el mismo gen recesivo. Su descendencia se compondrá de un 25 % de homocigotos con manifestación fenotípica; de un 50 % de heterocigotos y un 25 % de hijos que no heredarán el gen. (Véase ejemplos prácticos en la figura 1 bis.)

do anormal, de forma que su acción no sería correcta, por lo que aumentaría la permeabilidad de la membrana de la miofibrilla, siendo,

al menos en teoría, la alteración funcional responsable de la distrofia muscular.

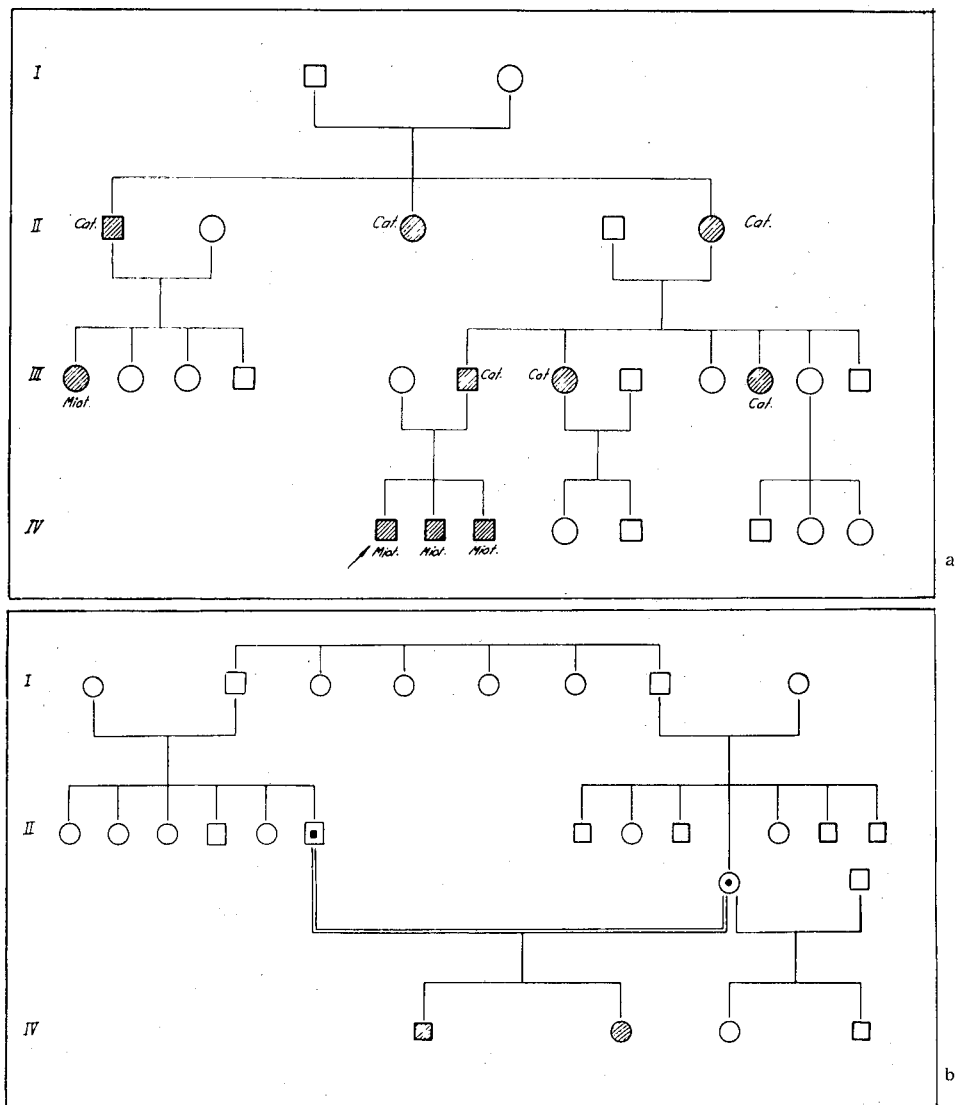


Figura 1 bis. — a) Herencia autosómica dominante, se trata de una familia afectada de distrofia miotónica de Steinert, en las distintas generaciones de esta familia puede observarse un aumento de generación en generación de la expresividad fenotípica del gen. b) Herencia autosómica recesiva. Distrofia muscular progresiva, Tipo II. Los padres de los enfermos, fenotípicamente indemnes son heterocigotes para el gen responsable. En un nuevo matrimonio, la madre, tuvo dos hijos fenotípicamente sanos.

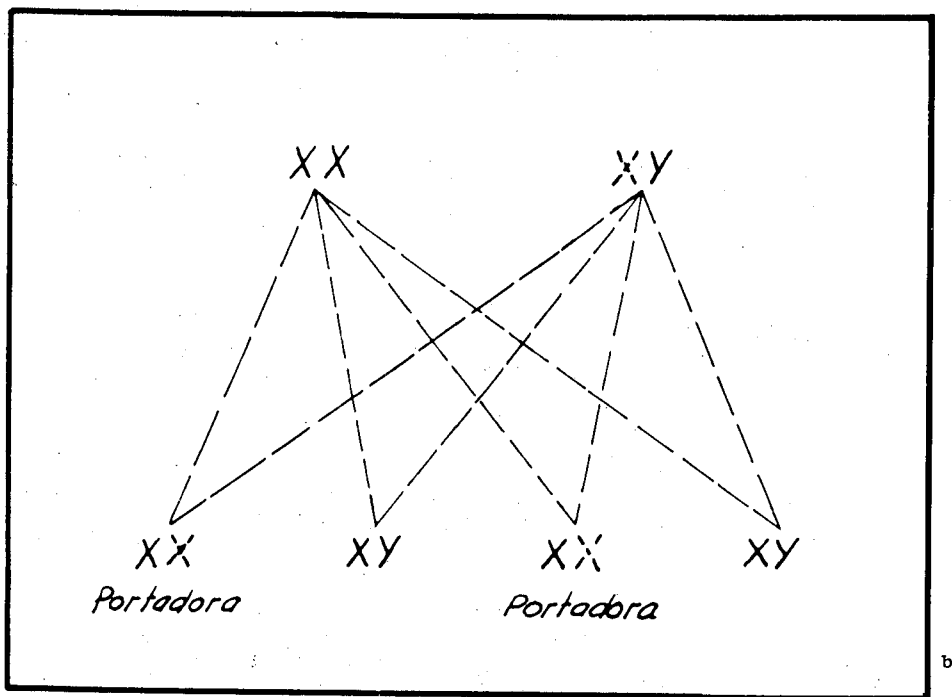
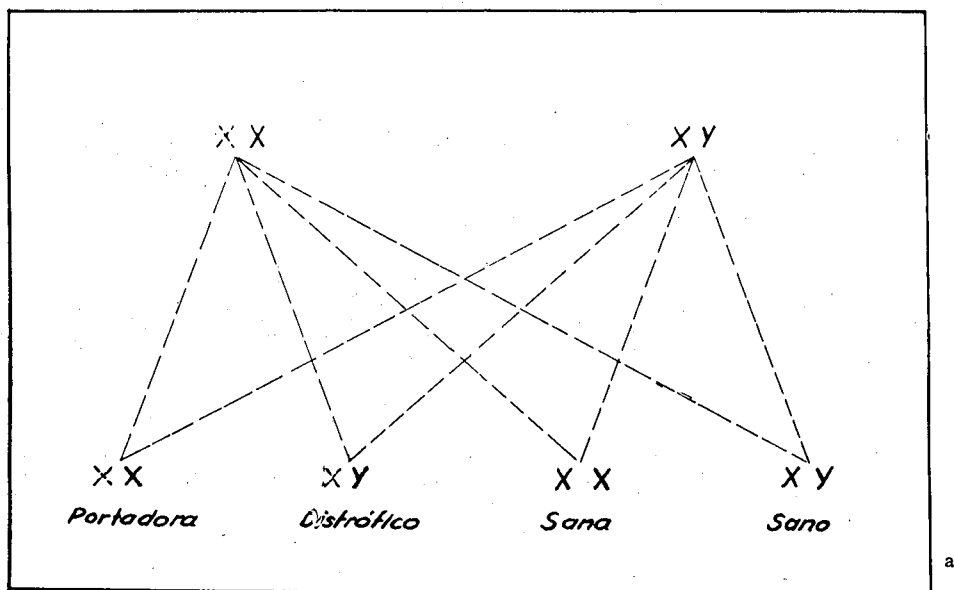


Figura 2. — a) Herencia recesiva ligada a un cromosoma X. La descendencia de una portadora del gen de Duchenne se compondrá de la mitad de hijos varones enfermos y la mitad de las hembras portadoras. b) Un varón distrófico (forma Becker) tendrá una tendencia compuesta por hijos sanos e hijas portadoras.

c) Un tercer aspecto a considerar, es el de la genética estadística o genética de poblaciones, que mediante el estudio de la familia se llegan a conclusiones de la forma de transmisión de un carácter. Mediante el estudio estadístico de un carácter es posible afirmar si el gen va ligado a los autosomas o bien a los gonosomas. Asimismo, podemos determinar si se trata de una herencia dominante o recesiva. En este trabajo abordaremos el problema genético de las miopatías desde este aspecto estadístico. No está la genética suficiente desarrollada para poder asegurar ni precisar muchos puntos que, como veremos, quedan

oscuros. Así, se ha podido precisar que el gen responsable de la enfermedad de Duchenne se localiza en el segmento diferencial del cromosoma X, por tanto, como que es un gen recesivo, sólo se manifiesta fenotípicamente en el varón que es hemizigote para este gen.

No se conoce, sin embargo, en qué autosoma van ligados los genes responsables de otras miopatías, como el «limb-girdle Type», la forma facio - escapulo - humeral y la enfermedad de Steinert. En las figuras 1 y 2 esquematizamos la forma de transmisión de una enfermedad autosómica dominante (como la DMP facio - escapulo - humeral), autosó-

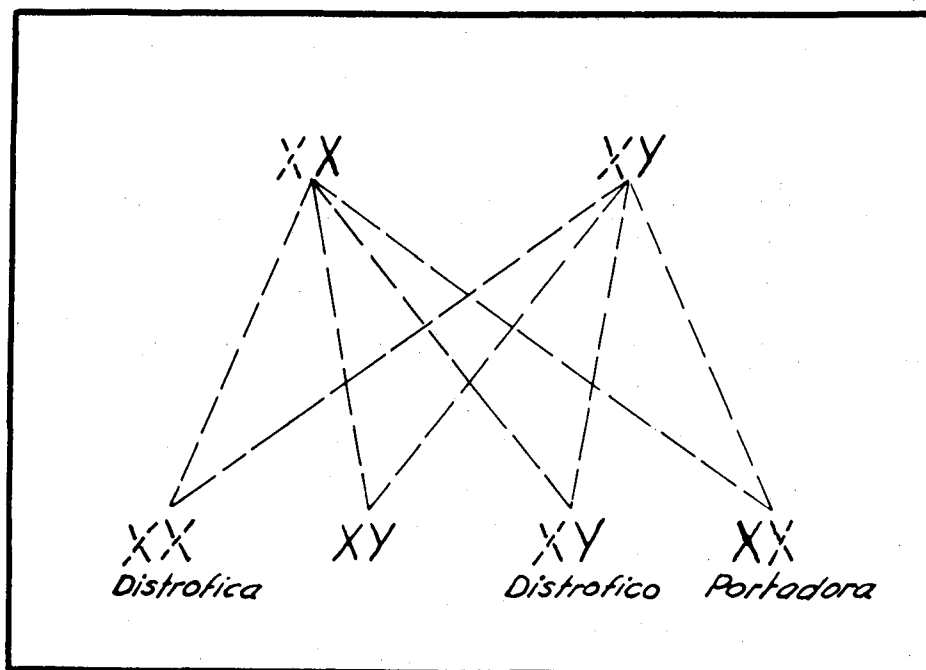


Figura 2 bis. — La unión de un varón distrofico con una hembra portadora ocasionarían un varón distrofico, una hembra fenotípicamente distrofica, un varón sano y otra hembra portadora.

mica recesiva (como la forma rizo-  
mérica) y gonosómica (Duchenne y  
Becker). En la Tabla I presentamos

las características de transmisión  
de las distrofias musculares que de-  
sarrollaremos más adelante.

TABLA I

## CLASIFICACION DE LA DISTROFIA MUSCULAR PROGRESIVA

- 1) Distrofia muscular progresiva, forma facio-escápulo-humeral. Tipo I.  
— Autosómica dominante.
- 2) Distrofia muscular progresiva, forma miembros-cintura, Tipo II («limb-girdle Type»).
- Autosómica recesiva
- Variedad esporádica
- 3) Distrofia muscular progresiva, forma Duchenne, tipo III.
- Tipo IIIa, ligada al sexo, maligna
- Tipo IIIb, ligada al sexo, «benigna»
- Tipo IIIc, autosómica recesiva.
- 4) Distrofia muscular distal.
- a) tardía (Welander) autosómica dominante
- b) juvenil (Biemond) autosómica dominante
- 5) Miopatía ocular
- autosómica dominante
- 6) Distrofia muscular congénita.

## II. MATERIAL Y METODOS

1) *Métodos genéticos*

## a) Conceptos teóricos.

En cada uno de los capítulos iremos precisando una serie de datos de interés teórico. Estos datos son los siguientes:

Coficiente o índice de incidencia (incidence rate), se refiere al núme-

ro de enfermos nacidos por millón de nacimientos habidos en un período de tiempo determinado, en general 10 años. En las enfermedades ligadas al cromosoma X se expresa como el número de varones enfermos por millón de varones nacidos.

Coficiente o índice de prevalencia (prevalence rate), se refiere al número de casos vivos por millón de habitantes, en las formas autosómicas. En las gonosómicas es el



número de enfermos vivos por millón de varones.

Para el cálculo de estos índices se precisa conocer el número de enfermos nacidos en una década, así como el número de nacimientos habidos en esta década. Nosotros no conocemos estadísticas de miopatías en España, por lo que nos referiremos a cálculos teóricos personales, partiendo de estadísticas de otros autores, sabiendo la población y los nacimientos habidos entre 1955-1964. (Véase TABLA XI).

El índice de mutación se refiere al número de mutaciones existentes por millón de gametos. Se calcula mediante la fórmula de *Haldane*, que desarrollaremos en el capítulo III, para el cálculo del índice de mutación de la enfermedad de Duchenne.

Hablamos de «linkage» o ligamento cuando dos genes situados en el mismo cromosoma, pueden heredarse conjuntamente. Cuando más juntos se hallan dos genes en un cromosoma, menos será la frecuencia que pueden separarse en el «crossing-over». Por el contrario, si se hallan en un mismo cromosoma a una mayor distancia su frecuencia de separación aumentará y se dice que se recombinan libremente. Así, por ejemplo, se ha demostrado un «linkage» para el Síndrome oncorrotuliano y el locus de los grupos sanguíneos. O bien, el «linkage» entre el gen de la hemofilia y el daltonismo.

Referente a las miopatías se ha

buscado «linkage» entre el gen de Duchenne y otros genes localizados en el cromosoma X. Se ha demostrado ligamiento entre este gen y el productor del daltonismo. También se han estudiado las posibilidades de «linkage» entre el gen productor del Duchenne y el responsable del grupo sanguíneo Xg. Nosotros pensábamos iniciar un estudio en este sentido, pero no nos ha sido posible, por el momento, hallar el antígeno para determinar el grupo Xg.

En la miopatía de herencia autosómica, se buscan posibilidades de «linkages» entre estos genes y los responsables de la gustación de P.T.C. (feniltiocarbamida), grupos sanguíneos y factor secretor.

Una ley muy importante en genética es la de Hardy-Weimberg, que se refiere a los heterocigotos para un carácter dado, en una población y cuya expresión matemática, permite su cálculo, cuando se conoce la frecuencia de homocigotos. Esta ley la desarrollamos a continuación, con un ejemplo práctico de cálculo de una miopatía autosómica recesiva como es la D.M.P. tipo II.

#### b) Ley de Hardy-Weimberg.

Esta ley que es fundamental en genética, afirma (Clarke):

1) En determinadas ocasiones la proporción entre dos alelos contrastantes en una población se mantiene constante de generación en generación.

2) Aunque uno de los alelos sea muy raro hay todavía en la población un número sorprendente elevado de heterozigotos.

Esta ley mediante una expresión matemática permite el cálculo de heterozigotos de un rasgo o enfermedad recesiva si se conoce la frecuencia de esta enfermedad en la población.

Nosotros vamos a aplicar esta ley al cálculo de los heterozigotos, de la forma «limb-girdle», que como ya hemos dicho se transmite según la forma autosómica recesiva.

Llamamos *b* al gen recesivo responsable de la enfermedad. El alelo normal dominante lo denominaremos *B*. En la población se encuentran los siguientes genotipos.

B. B. homozigoto para el alelo normal, individuo sano.

B. b. heterozigoto portador de la enfermedad.

b. b. homozigoto para alelo patológico, individuo enfermo.

Llamamos *q* a la frecuencia génica o frecuencia alélica del gen patológico. Llamamos *p* a la frecuencia del alelo normal. La proporción de las dos frecuencias debe ser 100 (para mayor comodidad se expresa 1), por tanto:

$$p+q=1 \quad (1)$$

Para el cálculo de las frecuencias genotípicas referidas a individuos, no a alelos, se parte de la ley de Hardy-Weimberg, que se expresa como sigue:

$$q^2+p^2+2pq=1 \quad (2)$$

1=población total en la que se estudia la enfermedad.

$q^2$ =Incidencia de los individuos homozigotos para el gen patológico (*b*) y que presentan la enfermedad.

$2pq$ =frecuencia de individuos heterozigotos.

$p^2$ =frecuencia de individuos homozigotos para el gen normal.

Aplicando esta fórmula podremos conocer el número de heterozigotos (clínicamente sanos) para la forma limb-girdle, conociendo la frecuencia de esta enfermedad.

Hemos calculado para España, la incidencia de esta forma rizomélica, para el período de tiempo comprendido entre 1955 y 1964. En este período han nacido (Anuario estadístico), 6.436.382 individuos (varones y hembras). Partimos de la incidencia calculada por Morton y Chung, en Wisconsin, creemos que para España no será, probablemente, muy distinta. Esta incidencia es de 38 individuos que desarrollarán la enfermedad por millón de nacimientos. En España, por tanto, durante el período mencionado han nacido unos 244 individuos que desarrollarán la forma rizomélica.

Por tanto, calcularemos la frecuencia de heterozigotos para el gen responsable del tipo II, según la Ley de Hardy.

$$q^2 = \frac{244}{6.436.382} = \frac{38}{10^6} \text{ de donde}$$

$$q = \frac{6}{1.000} \quad \text{Esta es la frecuencia genética del gen b.}$$

Aplicando la expresión (1).

$$p + \frac{6}{1.000} = 1 \quad \text{de donde}$$

$$p = 1 - \frac{6}{1000} = \frac{1000-6}{1000} = \frac{994}{1000}$$

Tenemos por tanto calculadas las dos frecuencias génicas.

Aplicando la expresión (2).

$$1 = \left(\frac{6}{1000}\right)^2 + 2pq + \left(\frac{994}{1000}\right)^2$$

$$2pq = 1 - \frac{38 + 988036}{10^6} = \frac{11926}{10^6} \approx \frac{12}{1000}$$

Por tanto, probablemente en la población española, hay por cada 1.000 habitantes 12 que son portadores, clínicamente normales, del gen responsable del tipo II. Como vemos, es una frecuencia extraordinaria. Si estos heterozigotos contraen matrimonio entre sí, algunos hijos padecerán la distrofia. En cambio si estos heterozigotos contraen matrimonio con un homozigoto para el gen normal, no se manifestará la enfermedad en la descendencia. Por esta razón son desaconsejables las uniones entre primos hermanos, dada la posibilidad de que en una familia, haya muchos miembros he-

terozigotos para un mismo gen mutado.

Esta misma expresión matemática sirve para calcular la frecuencia de heterozigotos del tipo III c.

c) Obtención del árbol genealógico.

Los enfermos estudiados por nosotros proceden de distintos Hospitales de Barcelona, entre ellos Hospital Clínico (Clínica Médica B. profesor M. Soriano; A. Prof. Pedro Pons y C, Prof. Gibert y Prof. Rozman), Hospital de San Pablo (Servicio Dr. Barraquer-Bordas), Hospital de San Juan de Dios (Dr. Gispert) y Hospital del Niño Dios; Cottolengo del Padre Alegre, Hospital Cruz Roja (Dr. Espadaler). Asimismo, algunos enfermos proceden de la provincia de Gerona y nos han sido remitidos por el Dr. Jubert Gruart. Finalmente un grupo de enfermos proceden de la consulta particular de algunos neurólogos.

El estudio del árbol genealógico se ha verificado después de la segunda o tercera entrevista con el enfermo o familiar allegado, procurando que consultara con algunos miembros de la familia en relación con posibles miembros afectados en las generaciones precedentes. Las entrevistas con los enfermos las hemos efectuado personalmente.

En la TABLA II presentamos los datos de natalidad y población del decenio 1955-1964, tomados del Anuario estadístico, datos que haremos referencia repetidamente para es-

TABLA II

Nacimientos y Habitantes en España durante el período 1954-1964.

| <i>Año</i> | <i>Habitantes</i> | <i>Varones</i> | <i>Hembras</i> | <i>Total</i> |
|------------|-------------------|----------------|----------------|--------------|
| 1954       | 28.812.266        | 292.424        | 279.137        | 571.561      |
| 1955       | 29.055.535        | 303.779        | 288.440        | 592.219      |
| 1956       | 29.300.860        | 307.983        | 293.480        | 601.463      |
| 1957       | 29.548.251        | 327.613        | 311.840        | 639.453      |
| 1958       | 29.797.736        | 330.723        | 315.508        | 646.231      |
| 1959       | 30.049.325        | 331.939        | 315.221        | 647.160      |
| 1960       | 30.303.040        | 336.675        | 317.862        | 654.537      |
| 1961       | 30.558.896        | 331.758        | 313.855        | 645.613      |
| 1962       | 30.816.907        | 333.775        | 315.905        | 650.091      |
| 1963       | 31.077.104        | 340.221        | 322.296        | 662.517      |
| 1964       | 31.339.497        | 353.071        | 335.027        | 688.098      |

timar el posible número de las distintas miopatías en España. En la figura 3 representamos los símbolos genéticos que emplearemos a lo largo del trabajo.

## 2) Métodos bioquímicos

### a) Creatinfosfoquinasa (CPK)

Es una transferasa (2) de grupos fosforados (7) que tiene como aceptor de N un grupo guanídico (3). Su número de código es 2.7.3.2. La denominación completa (IUB) es ATP: — creatina — fosfotransferasa. Tiene un Pm. 81.000; en el organismo se localiza en músculo esquelético, cerebro y miocardio.

Hemos determinado la actividad CPK según el método Tanzer y Gil-

varg consistente en acoplar la reacción de Lohman al test óptimo de Warburg. Lectura a 366 mμ, mediante espectofotometro Zeiss PMQ II. Valores normales de 0—1 mU/c.c.

### b) Aldolasa (ALD)

Es una liasa (4) que produce la fragmentación de un diester hexosa con formación de una cetosa (1) y de un aldehído (2). Su número de código es 4.1.2.7. (IUB). Tiene un peso molecular de 148.000. En el organismo se halla en músculo esquelético, hígado, cerebro y miocardio. En la célula muscular se localiza en citoplasma (90%).

La actividad de la ALD sérica la determinamos mediante el método de Beisenherz en el que el consumo de NAD reducido es proporcional a




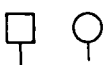




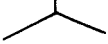

|  |                           |
|--|---------------------------|
|   | Varón y Hembra normales.  |
|   | Varón y Hembra enfermos.  |
|   | Heterozigotos.            |
|   | Varón y Hembra con hijos. |
| Cat.   | Catarata.                 |
| Art. test.   | Atrofia testicular.       |
| Miot.  | Miotonia.                 |
| Atrof. mus.  | Atrofia muscular.         |
|   | Unión conyugal.           |
|   | Doble matrimonio.         |
|   | Matrimonio consanguíneo.  |
|   | Unión ilegítima.          |
|   | Gemelos.                  |
|  | Propositus.               |

Figura 3. — Símbolos genéticos empleados en los árboles genealógicos que presentamos.

la fructosa 1,6 difosfato desdoblada. (Test óptico de Warburg). La determinación se ha realizado a 366 mμ, mediante espectofotómetro Zeiss PMQ II. Valores normales obtenidos de 3 a 8 U. Bruns.

#### c) Transaminasa - glutámico - oxalacética (GOT).

Es una transferasa (2) de grupos nitrogenados (6) que tiene la propiedad de desaminar una molécula de ácido aspártico.

Su número de Código es 2.6.1.1. Tiene un peso molecular de 110.000. En el organismo se halla en casi todas las células, especialmente en músculo esquelético, cardíaco, hígado, cerebro y vesículas seminales. En la célula muscular se encuentra en citoplasma (56%), mitocondria (22%) y fracción nuclear (12%) (Heyck y Laudahn).

Hemos usado para la determinación de la actividad GOT el método colorimétrico de Frankel y Reitman, basado en la reacción del ácido pirúvico, producto de la descarboxilación del ácido oxalacético, con la 2,4-dinitrofenilhidrazina, formándose un compuesto de color pardo que tiene una absorción lumínica máxima a 505 mμ. Hemos verificado las lecturas con un Spectronic 20 (Bausch & Lomb). Los valores normales obtenidos oscilan entre 10 y 45 Unidades Karmen.

#### d) Transaminasa - glutámico - pirúvica (GPT).

Es una transferasa (2) de grupos amínicos (6) que en presencia de un ácido α cetoglutárico convierte a la alanina en ácido pirúvico. Su número de código es 2.6.1.2. Tiene un peso molecular de 180.000. Se encuentra en casi todos los tejidos orgánicos especialmente, hígado, riñón, corazón, músculo esquelético.

En la célula muscular se encuentra en citoplasma (65%), mitocondria (8%) y fracción nuclear (20%).

La determinación de la actividad GPT la verificamos mediante la téc-

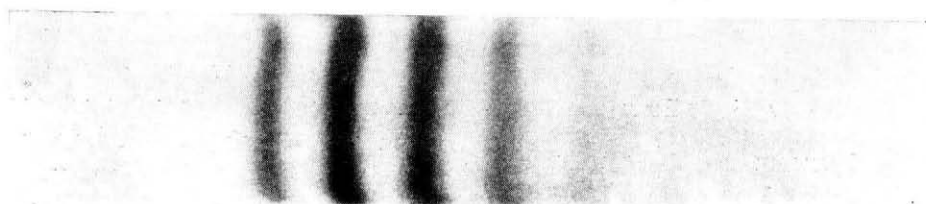
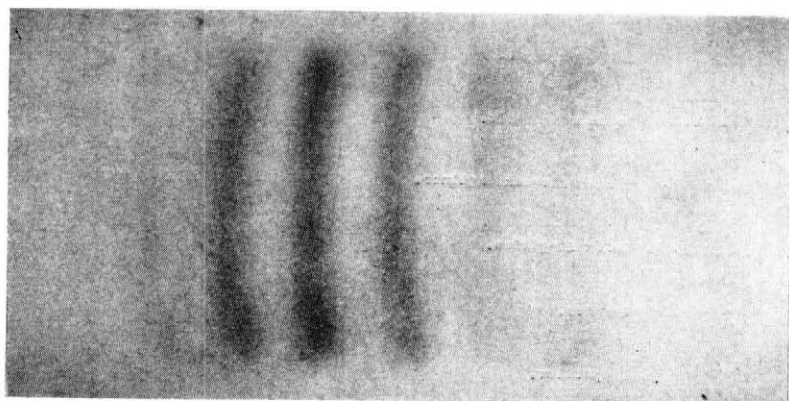
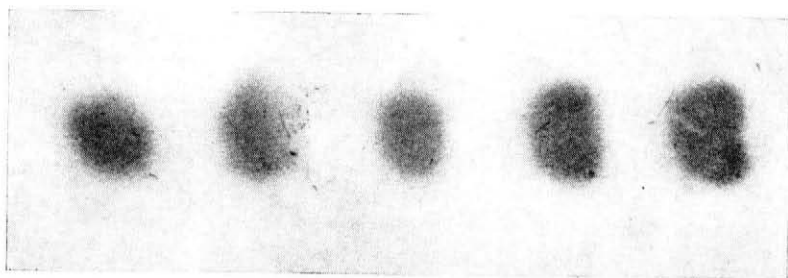


Figura 4. — Isoenzimoelectroforesis sobre gel de agar (a) y sobre acetato de celulosa (b, y c); de lactatodeshidrogenasa en a). Músculo normal. b) Suero normal. c) Suero de caso de miopatía de Duchenne; obsérvese como en esta enfermedad, no aumenta en el espacio extracelular la fracción lenta (V), típica del músculo normal puesto que en éste existe un cambio del patrón isoenzimático con disminución de las fracciones lentas y aumento de las intermedias (II y III).

nica de Reitman y Frankel, basado en el compuesto pardo que se forma en medio alcalino, al reaccionar la 2,4-dinitrofenilhidrazina con el ácido pirúvico. Lectura a 505 mμ, usando el espectrocolorímetro Espectronic 20. Valores normales 10-40 U. Karman.

#### e) Lactatodeshidrogenasa (LDH).

Es una oxidorreductasa (1) que actúa sobre el grupo alcoholico del ácido láctico, teniendo como aceptor el NAD (1). Su número de código es 1.1.1.28. El nombre sistemático es D-lactato: NAD oxirreductasa.

Tiene un peso molecular de 120.000. En el organismo la actividad LDH decrece en el orden siguiente (Bergmeyer): riñón, corazón, músculo, páncreas, bazo, hígado, pulmón. En la célula muscular la actividad LDH se observa en citoplasma (79%), mitocondria (4,5%), fracción nuclear impura (10%) (Heyck y Laudahn).

Se han descrito cinco isoenzimas de la LDH que pueden separarse por electroforesis sobre geles de agar, almidón, acrilamida, y acetato de celulosa (fig. 4). Los isoenzimas reciben la siguiente nomenclatura.

|                  |      |  |
|------------------|------|--|
| LDH <sub>1</sub> | ———— | B <sub>4</sub> =H <sub>4</sub>                               |
| LDH <sub>2</sub> |      | A B <sub>3</sub> =M H <sub>3</sub>                           |
| LDH <sub>3</sub> | ———— | A <sub>2</sub> B <sub>2</sub> =M <sub>2</sub> H <sub>2</sub> |
| LDH <sub>4</sub> |      | A <sub>3</sub> B=M <sub>3</sub> H                            |
| LDH <sub>5</sub> | ———— | A <sub>4</sub> =M <sub>4</sub>                               |

Todos los isoenzimas LDH se encuentran en todos los tejidos variando su concentración relativa.

En cerebro y corazón predominan tipo LDH<sub>1</sub> y LDH<sub>2</sub> (órganos que poseen máximo consumo O<sub>2</sub>).

En hígado y músculo predominan fracciones lentas (LDH<sub>4</sub> y LDH<sub>5</sub>)

En la Tabla III resumimos las actividades porcentuales de los distintos órganos y en el músculo en condiciones normales y patológicas (Zondag).

TABLA III  
ISOENZIMAS LDH

|           | LDH <sub>1</sub> | LDH <sub>2</sub> | LDH <sub>3</sub> | LDH <sub>4</sub> | LDH <sub>5</sub> |
|-----------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| MIOCARDIO | 51,4             | 36,5             | 9,1              | 1,8              | 1,2              |
| HIGADO    | 1                | 3,5              | 5,7              | 13,0             | 76,8             |
| RIÑON     | 41,9             | 35,2             | 17,8             | 3,9              | 1,2              |
| MUSCULO   | 3,4              | 6,4              | 11,7             | 18,7             | 60,0             |

ISOENZIMAS EN MUSCULO

|                     | LDH <sub>1</sub> | LDH <sub>2</sub> | LDH <sub>3</sub> | LDH <sub>4</sub> | LDH <sub>5</sub> |
|---------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| NORMAL              | 3,4              | 6,4              | 11,7             | 18,7             | 60,0             |
| ATROF. NEUROG.      | 7,8              | 26,7             | 51,6             | 12,9             | 1,0              |
| DISTROFIA PRIMITIVA | 8,2              | 25,2             | 48,4             | 16,2             | 2,0              |

### III. DISTROFIA MUSCULAR PROGRESIVA, FORMA DUCHENNE

#### 1) *Consideraciones generales sobre D. M. P.*

Con el término Distrofia muscular progresiva (D. M. P.) (Erb), se agrupan un grupo heterogéneo de alteraciones primitivas de la fibra muscular, de carácter degenerativo, caracterizadas clínicamente, a) por la aparición de atrofas musculares de distinta localización con o sin pseudohipertrofia, b) falta de atrofia degenerativa neurógena de los músculos y de alteraciones de los reflejos; c) estar absolutamente in-

demne la sensibilidad, y d) su aparición familiar.

Son enfermedades no excesivamente raras, observándose distribuciones semejantes en distintos países, Herndon (1954) en Carolina del Norte calcula una frecuencia de 3 enfermos por 100.000 habitantes. Walton (1954) y Natrass en Northumberland y Durham obtiene una frecuencia de  $4 \times 10^{-5}$ , Kurland (1958) en Rochester  $6 \times 10^{-5}$  Kuroiwa y Migazaki (1968) en Japón obtienen una frecuencia de  $4 \times 10^{-5}$ . En Japón la distrofia muscular constituye el 40% de todas las miopatías (Tabla IV). En España no conocemos estadísticas al respecto, pero si

TABLA IV

FRECUENCIA RELATIVA DE LAS MIOPATIAS EN JAPON E INGLATERRA  
(KUROIWA and MIYAZAKI)

|                   | 1959-1963<br>(1964) | 1964<br>(341) | Inglaterra<br>(200) |
|-------------------|---------------------|---------------|---------------------|
| D. M. P.          | 42 %                | 44 %          | 24 %                |
| DIST. MIOT.       | 3                   | 4             | 8                   |
| MIOT. CONG.       | 2                   | 2             | 1                   |
| DERMATOMIOSITIS   | 7                   | 10            | 8                   |
| PARALISIS PERIOD. | 14                  | 10            | 2                   |
| MIASTENIA GRAV.   | 20                  | 15            | 21                  |
| MIOPAT. TIREOT.   | 7                   | 3             | 22                  |
| OTRAS             | 5                   | 12            | 14                  |
| TOTAL             | 100                 | 100           | 100                 |



aceptamos una frecuencia promedio de 4 distróficos musculares por 100.000 habitantes obtendremos un total (1968) de 1.200 enfermos.

La distrofia muscular progresiva es una enfermedad muy antigua. Según Pösch y Becker, la enfermedad ya se observa en un relieve egipcio de la época de la XVII dinastía que representa la reina Punt afecta probablemente de una D. M. P. (forma facio-escápulo-humeral) (Tipo I). (figura 5).



Figura 5. — Relieve egipcio de la época de la XVII dinastía que representa la reina Punt afecta probablemente de una Distrofia muscular, forma facio-escápulo humeral (según Pösch y Becker, 1955). Se trata, al parecer de la primera D. M. P. conocida.

Otro aspecto muy importante en las distrofias musculares es el de su clasificación. Son numerosísimas las clasificaciones propuestas, entre otras destacan las de Gower (1883), Dowben, Adams (1964); Walton y

Natrass (1954), Chung y Morton (1959), Walton (1964); Serratrice y Roux (1968). Desde el punto de vista clínico genético consideramos las clasificaciones de Chung y Morton, y Walton, ligeramente modificadas (Tabla I).

Para terminar este apartado centraremos aquellos términos, que leyendo distintos autores, pueden inducir a confusión.

Se entiende por miopatías aquellas enfermedades en que está alterada la fibra muscular bien en su forma primaria (miopatías primitivas o miógenas), o bien por lesión del nervio (que puede ser a distintos niveles), que la inerva (miopatías secundarias o atrofas musculares neurales o secundarias).

Las miopatías pueden ser hereditarias o adquiridas (entre estas últimas destaca la polimiositis y la miopatía tireotóxica). Entre las primeras puede aceptarse la división en miopatías sin o con miotonía. En el primer grupo destacan las distrofias musculares progresivas (DMP), y en el segundo las enfermedades de Steinert y de Thomsen. Entre las D.M.P. (Véase Tabla I), destaca la enfermedad de Duchenne, que en su sentido estricto se refiere solamente a la forma maligna del varón (Tipo III a), pero en su sentido amplio, comprende además la forma Becker (Tipo III b), y la forma autosómica recesiva (tipo III c). En este sentido amplio emplearemos nosotros el término Enfermedad de Duchenne.

## TABLA V

ENFERMEDADES LIGADAS AL  
CROMOSOMA X

(Mc. Kusick)

1. — Discromatopsia, tipo deutan.
2. — Dismromatopsia, tipo protan.
3. — Acromatopsia.
4. — Déficit glucosa 6 fosfato - deshidrogenasa.
5. — Grupo sanguíneo Xg.
6. — Distrofia muscular tipo Duchenne.
7. — Distrofia muscular tipo Becker.
8. — Hemofilia A.
9. — Hemofilia B.
10. — Agammaglobulinemia.
11. — Síndrome de Aldrich.
12. — Displasia espondilo-epifisaria tardía.
13. — Síndrome de Hurler.
14. — Hipofosfataseia.
15. — Diabetes insípida nefrótica.
16. — Diabetes insípida neurohipofisaria.
17. — Hipoparatioidismo.
18. — Síndrome Oculo-cerebro renal de Lowe.
19. — Anemia Hipocroma tipo Cooley-Rundles-Falls.
20. — Angioqueratoma difuso.
21. — Disqueratosis congénita.
22. — Distrofia bullosa hereditaria, tipo maculatus.
23. — Queratosis folicular espinosa.
24. — Ictiosis vulgar.
25. — Displasia ectodermal anhidrótica.
26. — Amilogenosis imperfecta tipo hipomadurativo.
27. — Amilogenosis imperfecta, tipo hipoplásico.
28. — Ausencia de los incisivos centrales.
29. — Sordera congénita.
30. — Sordera progresiva.
31. — Deficiencia mental.
32. — Síndrome Borjeson.
33. — Ataxia espinal.
34. — Ataxia cerebelosa.
35. — Paraplejia espástica.
36. — Parálisis progresiva bulbar.
37. — Atrofia muscular peroneal (Charcot-Marie-Tooth).
38. — Esclerosis cerebral difusa (Pelizaeus-Merzbacher).
39. — Esclerosis cerebral difusa (Scholz).
40. — Hidrocéfalo.
41. — Parkinsonismo.
42. — Albinismo ocular.
43. — Oftalmoplejia externa y miopía.
44. — Microftalmia.
45. — Microftalmia con anomalías digitales.
46. — Nistagmus.
47. — Megalocórnea.
48. — Hipoplasia del iris con glaucoma.
49. — Catarata congénita total.
50. — Catarata congénita con microcórnea.
51. — Ceguera nocturna con miopía.
52. — Coroideremia.
53. — Retinitis pigmentaria.
54. — Distrofia macular.
55. — Retinosquiasis.
56. — Pseudoglioma.
57. — Síndrome de Van den Bosch.
58. — Síndrome de Menkes.

ENFERMEDADES PROBABLEMENTE  
LIGADAS AL CROMOSOMA X

1. — Inhabilidad para oler cianuro.
2. — Incontinencia pigmentaria.
3. — Síndrome de Wildervanck.
4. — Hipogonadismo masculino.
5. — Hipogonadismo masculino con icteriosis.
6. — Síndrome de feminización testicular.
7. — Seudohermafroditismo masculino.
8. — Síndrome de Kallmann.
9. — Anosmia.
10. — Catarata zonular y nistagmus.
11. — Nistagmus mioclónico.
12. — Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, combinada con ataxia de Friedreich.
13. — Esclerosis corioidea.
14. — Mancha de pelo blanco en la región occipital.
15. — Angiomatosis cortico-meníngea.
16. — Osteodistrofia hereditaria de Albricht.
17. — Aptitud para la visualización espacial.
18. — Microcefalia con diplejia espástica.
19. — Ictericia obstructiva familiar.
20. — Enfermedad de Paget.
21. — Glucogenosis hepática por déficit de fosforilasa.

ENFERMEDADES PROBABLEMENTE NO LIGADAS AL CROMOSOMA X  
AUNQUE ESTE MECANISMO SE HA SUGERIDO

1. — Atrofia óptica de Leber.
2. — Ginecomastia.
3. — Acroqueratosis verruciformis.
4. — Síndrome de O. F. D.
5. — Tumor de Spliegler-Brooke.
6. — Parálisis periódica familiar.
7. — Síndrome de Mohr.

2) *Aspectos clínicos, anatomopatológicos y bioquímicos de la enfermedad de Duchenne.*

El tipo IIIa descrito clínicamente por Duchenne de Boulogne (1868), ligado al sexo, maligno, se caracteriza por (Walton) a) Se presenta solamente en varones, o en hembras con cariotipo 45/XO (Síndrome de Turner). b) Se inicia en los primeros años de la vida. c) Se afecta, inicialmente, la musculatura de las

extremidades inferiores y más adelante otros músculos; d), la pseudohipertrofia aparece especialmente a nivel de los músculos de las pantorrillas en el 80% de casos (fig. 6). La progresión es rápida, siendo en general imposible o difícil la deambulación a los 10 años de los primeros síntomas. f) Las contracturas y deformaciones son frecuentes; g) El enfermo fallece en la segunda década de la vida, en general por infección respiratoria. El paciente de la



Figura 6. — a) Enfermo distrófico (tipo IIIa), que presenta una marcada pseudohipertrofia de pantorrillas. b) Período preclínico de la enfermedad de Duchenne. Este niño, hermano del anterior, no presenta alteraciones clínicas, sin embargo las actividades enzimáticas (CPK, ALD, GOT, GPT y LDH) séricas están muy aumentadas.

figura 7 falleció en enero de 1965 a los 17 años, con un estado de deformación muy acentuado.

El tipo III b, ligado al sexo, menos maligno («benigno»), se caracteriza (Becker): a) la sintomatología se

inicia en la segunda década; b) Es frecuente la pseudohipertrofia de la pantorrilla; c) progresión más lenta que en la forma anterior; d) La muerte por inanición o infección respiratoria ocurre después de los

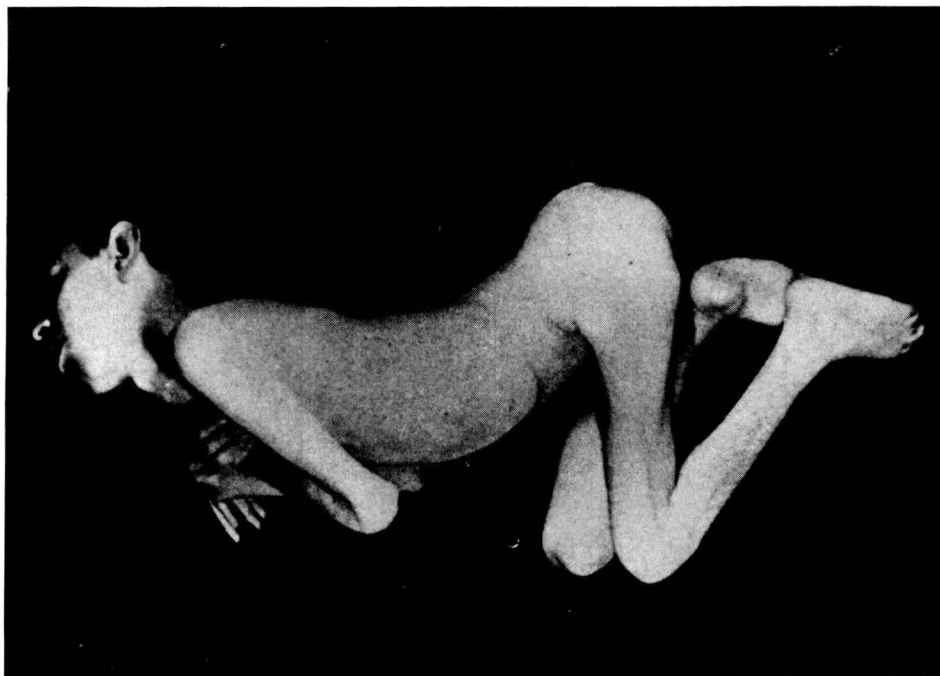


Figura 7. — L. R., 17 años. Distrofia muscular progresiva, tipo Duchenne en fase final. Las actividades enzimáticas séricas de este enfermo fueron prácticamente normales.

25 años; e) clínicamente es difícil distinguir esta forma del tipo II («limb-girdle Type»).

El tipo III c, autosómico recesivo se caracteriza: a) puede presentarse en varones y hembras; b) Inicio entre 5 y 13 años; c) Evolución más benigna que en el tipo III a. Algunos autores engloban este tipo en el II, en cambio otros (Lamy y De Grouchy, 1954; Kloefer and Talley, 1958; Blyth y Pug, 1959; Dubowitz, 1960; Walton, 1962), la aceptan dentro de la Enfermedad de Duchenne.

En el aspecto anatomopatológico resumimos nuestras observaciones obtenidas en 13 enfermos tipo III a

que practicamos biopsia muscular:

a) Alteraciones de las fibras; las miofibrillas lesionadas están diseminadas entre fibras indemnes. Es importante distinguir esta disposición irregular típica de la atrofia miopática, frente a una disposición en «islotos» frecuente en la atrofia neurógena. Las fibras están desigualmente lesionadas, unas son atróficas, otras hipertróficas y otras degeneradas. Los núcleos están desigualmente repartidos y se observa un aumento relativo, signo indirecto de atrofia muscular. En ocasiones se disponen en cadenas.

b) Alteraciones del tejido intersticial. Es muy importante en las fa-

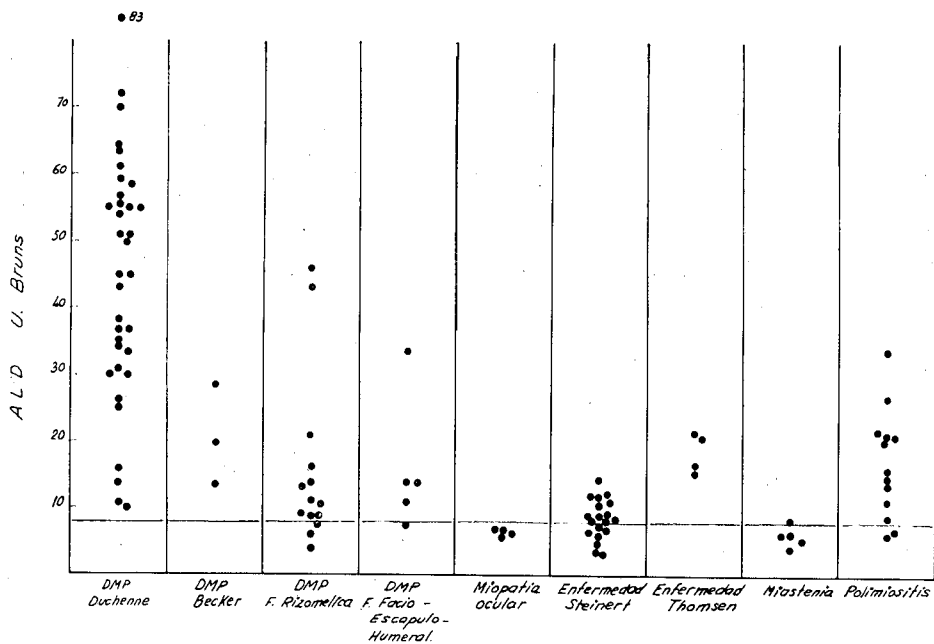
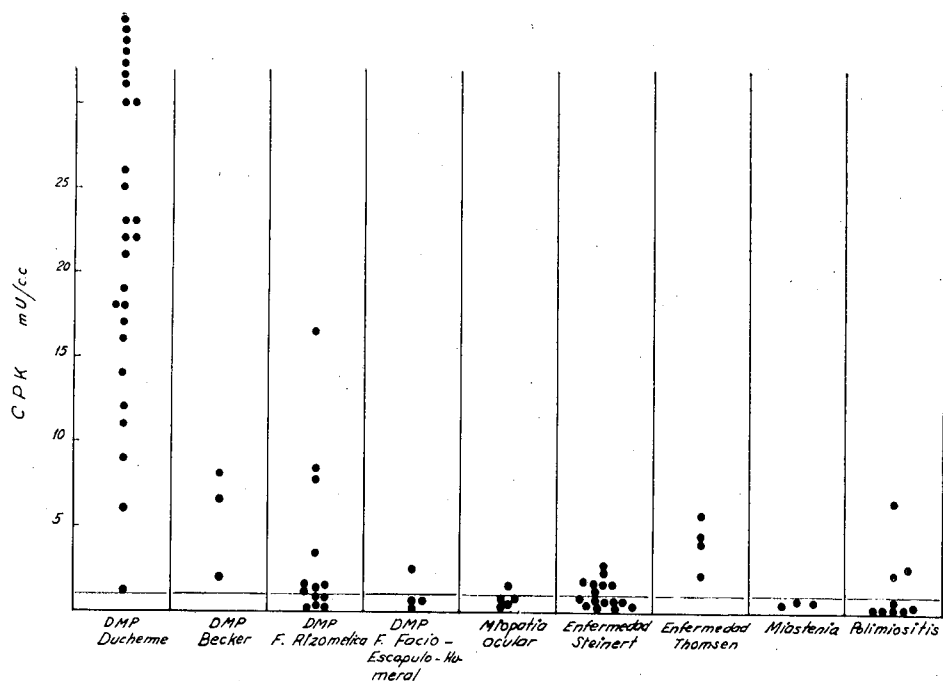


Figura 8. — a) Resumen de las actividades enzimáticas séricas de creatinfosfoquinasa en diversas miopatías. Obsérvese los elevados valores obtenidos en el tipo Duchenne. b) Aspecto comparativo de las actividades enzimáticas séricas de difosfofructo aldolasa en diversas miopatías.

ses avanzadas de la enfermedad la presencia de unas celdillas de grasa que parecen invadir las fibras musculares. Se observa una hiperplasia del tejido conjuntivo que, en ocasiones, se trata simplemente de una densificación de las fibras de reticulina perimuscular. A menudo la hiperplasia es mucho más importante. En la proliferación intersticial se observan elementos celulares cuya identificación es a veces difícil (Gruner).

El problema bioquímico de la enfermedad de Duchenne lo consideramos bajo dos aspectos: intracelular y extracelular.

a) Alteraciones bioquímicas intracelulares.

En las miofibrillas de pacientes de Duchenne (tipo III a) destaca una disminución de enzimas glicolíticos (glucanfosforilasa, fosfoglucomutasa y aldolasa) en cambio es normal la actividad de ciertos enzimas respiratorios, como citocromoxidasa, fucinatodeshidrogenasa, aconitasa, fumarasa y transaminasas (Schapira y colaboradores). Al parecer los enzimas disminuidos son sarcoplasmáticos mientras que los que no se modifican son principalmente mitocondriales (Mac Ardle). Ciertas deshidrogenasas como la glucosa 6 fosfatodeshidrogenasa se hallan considerablemente aumentadas. Asimismo se ha comprobado un aumento de fermentos hidrolíticos y proteolíticos que son segregados por los lisosomas.

En la miofibrilla de la distrofia se observa un patrón Isoenzimático de LDH, CPK y ALD anormal; recuerda el patrón que se observa en el músculo fetal (Schapira y cols., 1968).

Por otra parte se observa en el interior de la célula muscular una disminución de glucógeno y ácido láctico, así como de compuestos que intervienen en el metabolismo energético (ATP, fosfocreatina, creatina y carnosina). Aumenta el colágeno, en tanto, disminuye la miosina y mioglobina. Entre los compuestos inorgánicos disminuye la concentración de potasio e hierro y aumenta el sodio y cloro (Pearson).

b) Alteraciones bioquímicas extracelulares.

En el aspecto hemático destaca, fundamentalmente, un aumento de ciertas actividades enzimáticas séricas, entre ellas, creatinfosfoquinasa (CPK), aldolasa (ALD), lactatodeshidrogenasa (LDH), transaminasa glutámico-oxalacética (GOT) y transaminasa glutámico-pirúvica (GPT). En la fase inicial de la enfermedad de Duchenne (tipo III a) se observa un aumento extraordinario de las actividades enzimáticas, ocasionalmente, valores de CPK 100 veces superiores a lo normal. En las fases finales de la enfermedad pueden observarse normoenzimas séricas. Puede afirmarse que para los límites extremos de la enfermedad (fase inicial y fase final), existe una clara correlación negativa clínico-enzimática.

ca). Como corolario véase las figuras 8 y 9 en que consideramos las actividades enzimáticas de CPK, ALD, GOT y GPT, en varios casos de Duchenne, tipo III a comparados con otras miopatías. Estas figuras han sido ya expuestas en un trabajo anterior.

Creemos que el estudio de las actividades enzimáticas séricas tiene gran importancia para demostrar la existencia de la enfermedad antes de que aparezcan los primeros signos clínicos (véase fig. 6 b).

### 3) *Herencia en la enfermedad de Duchenne.*

Bell, en 1943, revisando 1.228 casos de distrofia muscular progresiva descritos en la literatura y 113 propios, considera tres formas de herencia de D.M.P., dominante, recesiva y ligada al sexo. Asimismo, clínicamente considera formas con pseudohipertrofia, otras con atrofia en las que no hay afectación de músculos faciales y formas con afectación de estos músculos.

Tyler y Stephens (1951) estudiando 61 casos, de D.M.P., forma infantil, demuestran que en 33 la herencia recesiva ligada al sexo es evidente. El resto se trata de casos esporádicos, llegando a la conclusión de que se trata de nuevas mutaciones con un índice que estiman en  $1 \times 10^{-4}$ .

Se ha demostrado (Morton y Chung, 1959), por análisis de «pedi-

grees», de familias con varios casos de enfermedad de Duchenne que el gen patológico va ligado al cromosoma X, en el segmento diferencial, siendo un gen recesivo. Por tanto, solamente aparecerá fenotípicamente en el varón, que sólo tiene un cromosoma X. (hemizigoto).

Tanto la mujer como el varón pueden ser genotípicamente distróficos, pero fenotípicamente sólo el varón puede padecer la enfermedad. Naturalmente, una hembra con un solo cromosoma X (síndrome de Turner), puede ser fenotípicamente distrófica.

Esta es la forma más frecuente de transmisión de la enfermedad, que se traduce en el fenotipo masculino, por iniciarse en los primeros años de vida y fallecer en la segunda década.

Becker, en 1959, describe en 53 enfermos una forma más benigna de la enfermedad de Duchenne, que se inicia en la primera o segunda década, de evolución menos maligna, falleciendo los enfermos después de los 25 años. Es la llamada forma benigna, nombre poco apropiado, por cuando induce a creer que estos enfermos conservan la movilidad voluntaria y no fallecen jóvenes, cuando realmente no es así. Según Becker, el gen anormal va ligado al cromosoma X. Esta forma no es aceptada por Walton (1954), que cree que se trata de una herencia autosómica recesiva. La aceptan, en cambio, Moser, Wiesmann, Richtelich y Rossi (1964), así como, Rottau-



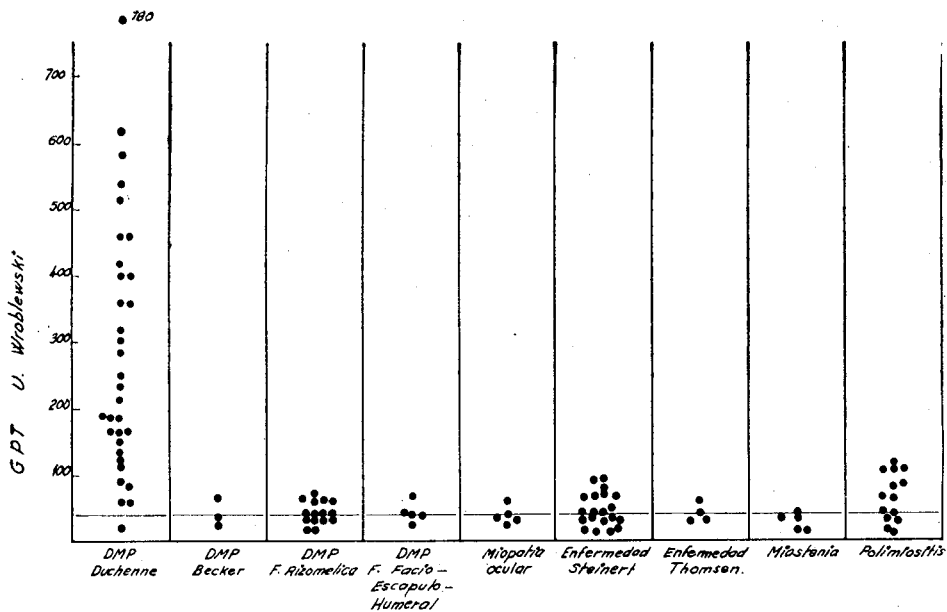
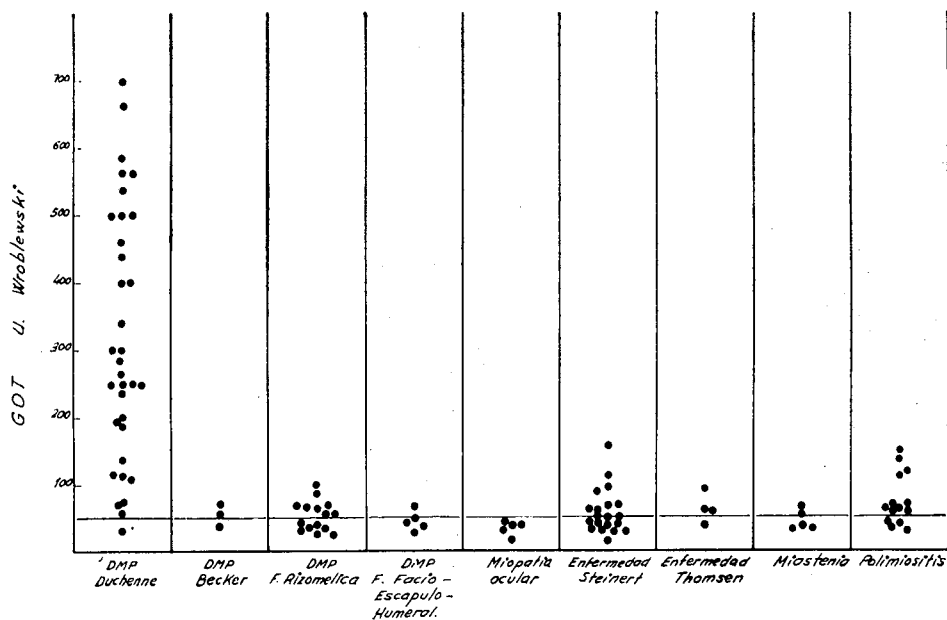


Figura 9. — a) Comparación de los valores séricos de transaminasas glutámico-oxalacética en miopatías estudiadas por nosotros. b) Actividades de transaminasas glutámico-pirúvicas en diversas miopatías.

we y Kowalewski (1965) y Kloefer (1964), Marby, Roeckel, Munich y Robertson (1965) y Zundel y Tyler (1965).

Las investigaciones de Becker (1953), Lamy y De Grouchy (1954), así como Walton (1954), demuestran la existencia de la enfermedad de Duchenne en hembras (con cariotipo 46/XX), clínicamente y con evolución similar a los varones distróficos. Blyht y Pugh (1959), así como Dubowitz (1960), aceptan que se trata de una forma de transmisión autosómica recesiva, puesto que es difícil aceptar la presencia en una hembra de dos cromosomas X con el gen productor del Duchenne. Algunos autores, Morton, Chung y Peters, clasifican esta forma en el tipo segundo y la llaman «limb-girdle» con pseudohipertrofia. De la misma opinión son Moser y cols. (1964).

Skyring y Mac Kusick (1961), estudiando el cuadro clínico-genético y electrocardiográfico en 27 pacientes con la pseudohipertrofia de Duchenne, creen que en 23 se trata de una forma ligada al sexo, en 2 casos la herencia es autosómica recesiva y en los otros dos parece tratarse de una herencia autosómica dominante con penetración incompleta.

Vemos por tanto, que el problema genético de la enfermedad de Duchenne es extraordinariamente complejo. Se trata de una enfermedad que puede transmitirse de varias formas con pequeñas diferencias entre ellas.

En términos genéticos podría afir-

marse que se trata de una genocopia, es decir producción del mismo fenotipo por genes distintos, unos localizados en el cromosoma X y otros en un autosoma.

Las que se aceptan serán las siguientes:

1. Forma ligada al sexo, maligna Tipo III a.
2. Casos esporádicos producidos por mutación.
3. Forma ligada al sexo, menos maligna, Tipo III b.
4. Forma autosómica recesiva, Tipo III c.
5. Forma ligada al cromosoma X en hembra con Síndrome de Turner.

Trataremos de las características genéticas de estas tres formas, dejando para más adelante, los casos esporádicos.

Lamy y De Grouchy (1954), creen que en un 90% de casos de D.M.P. son ligados al sexo o esporádicos y un 10% heredados según la forma autosómica recesiva. Según Moser y colaboradores, la relación entre la frecuencia de las formas maligna y benigna ligadas al sexo es de 4,5 : 1. Kloefer (1964), recogiendo datos de la literatura, encuentra que la relación entre la forma maligna, benigna y autosómica recesiva es 27 : 3 : 5.

El gen productor de la forma maligna tiene una penetración (frecuencia con la que se manifiesta un determinado efecto genético en la población), de un 100% para los ge-

notipos hemizogotos XY y XO (Turner). Según Morton y Chung (1959), el índice de incidencia es de  $279 \times 10^{-6}$  en Wiscosin y de  $159,6 \times 10^{-6}$ , según un «pool» de datos.

La prevalencia es de 66 casos vivos por millón de varones. (Morton y Chung).

El índice de mutación según Morton y Chung (1959), de las formas maligna es de  $8,9 \times 10^{-5}$ . Según Walton (1955) para la forma maligna es de  $4,3 \times 10^{-5}$ . Según Stephens y Tyler es de  $9,4 \times 10^{-5}$ . Según Moser y cols. (1964), el índice calculado según la fórmula de Haldane (véase más abajo), es de  $7,26 \times 10^{-5}$ , para la fórmula maligna.

Las características genéticas del gen productor del tipo III b de la D.M.P., han sido menos estudiadas. Según Moser y cols. (1964), el índice de mutación es de  $1,20 \times 10^{-5}$ , siendo el coeficiente de mutación entre la forma maligna y benigna de 6 : 1. Moser y cols. admiten que la progresión de esta forma se halla determinada genéticamente por la existencia de una alelomorfia, es decir, que el gen distrófico puede presentarse en diferentes grados de mutación que condicionan los distintos grados de intensidad de la distrofia muscular. Según Becker (1965), los genes productores de las formas maligna y benigna son alelos.

La proporción de la forma autosómica recesiva de Duchenne respecto a las ligadas al sexo varía según los autores, Lamy y De Grouchy creen que hay una proporción 1 : 10;

según Walton (1955) 1 : 16. Según Kloeffer, según datos de literatura, el índice de incidencia para esta forma es de  $296 \times 10^{-5}$  y el índice de prevalencia es de  $69,7 \times 10^{-5}$ . En la Tabla XI presentamos la casuística probable de estas miopatías en España. Son cifras aproximadas, pero de indudable interés clínico.

#### 4) «Linkage» entre genes ligados al cromosoma X

Los cromosomas X y Y son distintos en magnitud. El X tiene una longitud de 5  $\mu$ , en tanto el Y mide 1,4  $\mu$ . En cada uno de estos cromosomas existe un segmento homólogo y un segmento diferencial.

El segmento homólogo del cromosoma X se une durante la meiosis con el segmento homólogo del cromosoma Y, pudiendo intercambiar material genético («crossing-over» o recombinación). Los genes que se localizan en este segmento se denominan parcialmente ligados al sexo, por cuanto pueden aparecer en uno o en otro sexo.

Los genes que se localizan en el segmento diferencial del cromosoma Y, solamente se transmiten de padres a hijos varones, nunca se transmite a la mujer. Un ejemplo de esta herencia, la tenemos en el crecimiento del vello en las orejas (Dronamraju, cit. por Mac Kusick). Los genes localizados en este segmento reciben el nombre de holándricos.

Los genes localizados en el segmento diferencial del cromosoma X, no tienen la posibilidad de efectuar «crossing-over» con los genes del cromosoma Y, se dice ligados al sexo. Se manifiestan los caracteres en el fenotipo de la hembra (homozigota), solamente si son dominantes, en cambio, siempre se manifiestan en el varón, puesto que es homizigoto.

Existen muchas enfermedades hereditarias cuyos genes están localizados en el segmento diferencial del cromosoma X; Mac Kusick, considera los de la Tabla V.

Citamos esta Tabla por el interés que puede tener la aparición de más de una enfermedad ligada al cromosoma X. Clarke cita el «linkage» entre hemofilia y daltonismo observando que los genes productores

de estas enfermedades permanecen unidos en un 90% de los casos y sufren «crossing-over» y se separan en el 10% de los casos (9,8%).

Mann y cols., en 1962 descubrieron un grupo sanguíneo ligado al cromosoma X y que llamaron Xga. Es un antígeno de carácter dominante por tanto todo individuo Xg (a—) carece de dicho gen en los cromosomas X. Este grupo posee una frecuencia de heterozigotes en la población femenina europea de un 46%. Se ha establecido que la frecuencia de recombinación entre este grupo Xg y el déficit de G6PDH es de 25%.

Otras enfermedades ligadas al cromosoma X entre cuyos genes se establece un «linkage» son: (Mac Kusick)

---

|                |                             |
|----------------|-----------------------------|
| Hemofilia A    | Grupo Xg                    |
| Hemofilia B    | Grupo Xg, 12%               |
| Discromatopsia | — G 6PDH ... 5 %            |
| Discromatopsia | Acromatopsia ... 50 %       |
| Discromatopsia | Renitis pigmentosa ... 21 % |
| Discromatopsia | Nistagmo congénito ... 21%  |
| Discromatopsia | Duchenne ... 25 %           |
| Grupo Xg       | Duchenne                    |
| Grupo Xg       | Paraplejía espástica        |
| Grupo Xg       | Discromatopsia              |
| Albinismo      | Discromatopsia              |

---

Relativo a nuestro estudio destaca el linkage entre el gen productor del Duchenne con el daltonismo

(Philip, Walton y Schmidt). Asimismo Clark y cols. (1962), en 21 casos de enfermedad de Duchenne, obser-

van 14 en los que no hay «cross-over» y en cambio sí que se observó en los otros.

Estas observaciones se refieren a la forma maligna ligada al sexo. Referente a la forma benigna no se han descrito, por el momento, «linkages».

El estudio de posibles «linkages» es un camino poco explorado en la genética de la enfermedad de Duchenne.

#### 5) *Los heterozigotos en las formas ligadas al sexo*

Siendo recesivo el gen productor de la distrofia, sería lógico esperar que en el fenotipo de la hembra con el gen anormal no se observaran alteraciones de ninguna clase. Sin embargo, no es así, tenemos por una parte portadoras del gen anormal que presentan signos menores de la enfermedad tales como pseudohipertrofia de los gemelos y algunas lesiones histológicas, son las *transmisoras clínicas*. Otras, en cambio, no presentan signos clínicos, pero pueden demostrarse, después de las investigaciones de Okinaka y cols. (1959), Dreyfus y Schapira (1960), que presentan hiperenzimias séricas son las *transmisoras bioquímicas*. Estos hechos que de acuerdo con las leyes de Mendel son incomprensibles se explican actualmente por la hipótesis de Mary F. Lyon.

Russel (1961) emite la hipótesis, después de investigaciones efectua-

das con ratones, de que solamente un cromosoma X tiene la actividad eucromática, en tanto el otro interviene en la producción del efecto de posición.

Basado en la hipótesis de Russell, Lyon (1961), demuestra que los ratones (*Mus. musculus* L.) XO, son hembras fértiles y que hembra heterozigota respecto a los genes ligados al sexo que controlan el color del pelo de estos animales, presentan un fenotipo en mosaico. Lyon emite la hipótesis siguiente: Solamente un cromosoma X en la hembra es activo, el otro se condensa (heteropicnótico) formando el corpúsculo de Barr. En unas células se condensa el X de origen materno, en tanto, en otras es inactivo el de origen paterno. Existe, por tanto, un mosaico. Según Mac Kusick, la inactivación tiene lugar el día 16, después de la fecundación. Se representa gráficamente esta hipótesis en la fig. 10.

Por tanto, tanto en la hembra como en el varón existe un solo cromosoma X activo, lo cual concuerda en parte, con las relativamente escasas diferencias existentes entre ambos sexos.

Los genes determinantes del color de la concha de la tortuga van ligados al cromosoma X. Un cromosoma X es portador del gen para el color negro y el otro del gen para el color amarillo, de esta forma en las zonas en que es activo el otro X se observa otro color.

Esta hipótesis se ha confirmado mediante el estudio con timidina

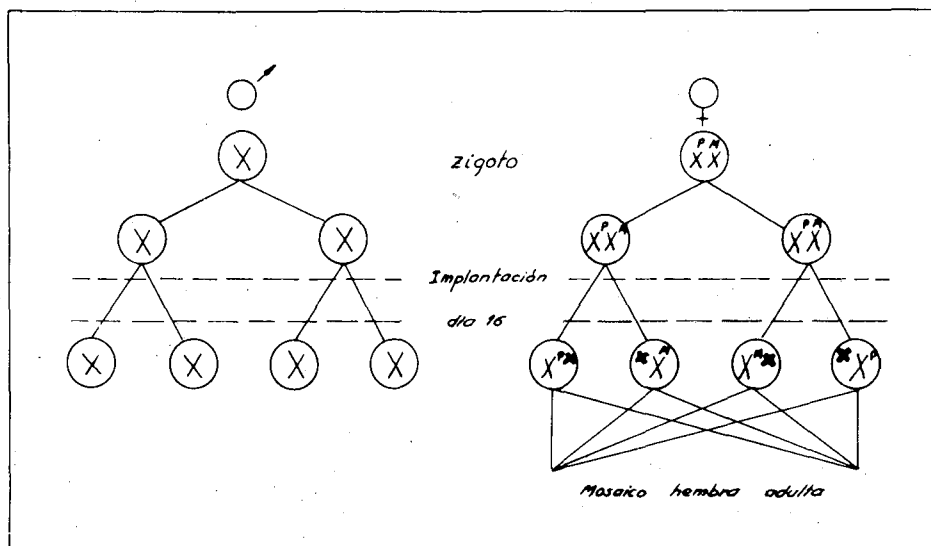


Figura 10. — Hipótesis de Lyon. Solamente un cromosoma X en la hembra es activo, el otro se condensa formando los corpúsculos de Barr. En unas células sería activo el cromosoma X de origen paterno y en otras el de origen materno. La inactivación tiene lugar alrededor del día 16 después de la fecundación (Mc. Kusick).

tritiada incorporada a los dos cromosomas X. Se ha demostrado que el cromosoma X heteropícnótico (inactivo) sintetiza el DNA con cierto retraso respecto al cromosoma X activo (Gilbert y cols.).

Lyon aplica su hipótesis a varias enfermedades ligadas al cromosoma X (Roma, 1961), como hemofilia, daltonismo y distrofia muscular.

Hembras heterocigotas para el gen productor del déficit de G6PDH tienen una población de hematíes mixta, consistentes en células deficientes en G6PDH y células normales, correspondientes a células con un cromosoma X mutante activo y células con un cromosoma X normal activo.

Esta hipótesis tiene interés para explicar las alteraciones anatómo-patológicas y enzimáticas en portadoras de la enfermedad de Duchenne. Tendrían algunas células musculares en que sería activo el cromosoma patológico, en tanto, en otras sería activo el cromosoma normal. Las primeras serían células «distróficas», idénticas a las células de los varones enfermos siendo responsables de la hiperenzimemia sérica y presentarían lesiones histológicas. Las otras células con el cromosoma normal activo, serían absolutamente normales. Las hembras heterocigotas, por tanto presentarían un mosaico celular. Becker (1965), acepta plenamente esta explicación.

## 6) *Clasificación y detección de portadoras (carrier)*

Las portadoras pueden clasificarse en clínicas y bioquímicas.

Las portadoras clínicas presentan signos menores de la enfermedad, tales como pseudohipertrofia de pantorrillas y alteraciones electromiográficas.

Las portadoras bioquímicas presentan una actividad enzimática sérica aumentada de CPK y ALD, especialmente de la primera.

Las transmisiones clínicas en general presentan hiperenzimias séricas, en cambio hay transmisoras bioquímicas sin ningún signo clínico. Parecen por tanto, existir transmisoras con un primer grado de afectación celular y que se traduciría por una hiperenzimia sérica. Las que estarían más afectadas, mayor grado de afectación, además de alteraciones bioquímicas séricas, presentarían signos clínicos. Estos distintos grados de afectación celular ¿podrían explicarse por un mayor número de células con el cromosoma X patológico activo? Es decir que si las células musculares patológicas sea superior en número a las normales se trataría de una transmisora clínica y bioquímica; en caso contrario de una transmisora bioquímica pura.

PIERCE y cols. (1964) clasifican clínicamente a las portadoras en tres grupos.

### 1. — Portadoras seguras.

- a) Mujeres con un hijo miopático y un hermano o un tío enfermos.

### 2. — Portadoras probables:

- a) Mujeres con dos o más hijos miopáticos, pero sin consanguíneos ni tíos afectos.

### 3. — Portadoras posibles:

- a) Mujeres con un solo hijo enfermo y ningún otro pariente miopático masculino.
- b) Consanguíneos femeninos de un niño enfermo.

Esquemáticamente, de la unión de una portadora con un varón normal, la mitad de los varones serán distróficos y la mitad de las hembras portadoras (fig. 2). Si la portadora se une con un varón distrófico (lo cual es prácticamente imposible para la forma maligna, pues la eficacia biológica de estos enfermos es 0), engendrará varón y hembra distróficos, hembra portadora y varón sano (figura 2 bis). Por la unión de un varón distrófico (imposible para la forma maligna) con una hembra sana, se obtendrán, todas las hijas portadoras puesto que heredan un X del padre, y los hijos sanos (fig. 2).

## 7) *Casos esporádicos*

En ocasiones se comprueba, después de un minucioso análisis clíni-

co, genético y bioquímico, la existencia de un solo enfermo de Duchene, en toda una familia. En estas circunstancias se trata de casos esporádicos de la enfermedad y que son producidos por mutación.

RICHTERICH, MOSER, AEBI y ROSI (1963) clasifican bajo el punto de vista bioquímico los casos aislados en esporádicos verdaderos y pseudoesporádicos. En el primer grupo se incluyen aquellos casos aislados con gen distrófico en cuya ascendencia materna no aparece ningún individuo con aumento de CPK en suero o bien sólo comprobable en la madre. En el primer caso puede tratarse de una mutación en la madre; en el segundo de una mutación en la abuela materna.

En los casos pseudoesporádicos encontramos en la línea materna individuos de ambos sexos, clínicamente sanos, pero en lo que se comprueba un aumento significativo de CPK. Se trata de una forma latente de la enfermedad. Análogamente a la hipótesis de BECKER para la forma benigna, debe admitirse la existencia de una alelomorfia.

Se ha elaborado un método indirecto para determinar el índice de mutación para los genes ligados al cromosoma X. Es la llamada fórmula de HALDANE:

$$u = 1/3 (1-f) X.$$

u = índice de mutación.

f = eficacia biológica.

Se mide por el número de descendientes de un individuo que alcanzan la madurez. La eficacia biológica de cada uno de los progenitores es la unidad, cuando tienen dos hijos que alcanza la edad reproductiva.

X = Incidencia de la afección. Se determina teniendo en cuenta los varones distróficos nacidos, en relación con los varones normales, en un determinado período de tiempo.

Se ha comprobado que la incidencia X de una población permanece constante en una década debido al equilibrio que se establece entre la gen-eliminación y la novimutación.

La eficacia biológica de los enfermos de la forma maligna es tan pequeña que  $f = 0$  de donde

$$u = 1/3 X$$

Según esta fórmula las mutaciones representan un tercio de los casos en la forma maligna.

La eficacia biológica para la forma benigna es según MOSER y cols.  $f = 1/4$  de donde el índice de mutación:

$$u = 1/3 (1-1/4) X.$$

De acuerdo con los datos de MOSER y cols. el índice de mutación para la forma maligna es:

$$u = 1/3 \frac{26}{119395} = 7,26 \cdot 10^{-5}$$

Para la forma benigna



TABLA VI

## INDICE DE MUTACIÓN PARA DIVERSOS GENES

| <i>Gen</i>                   | <i>Indice</i>                           |
|------------------------------|---|
| Condrodistrofia              | $4 \times 10^{-5}$                      |
| Hemofilia                    | $3 \times 10^{-5}$                      |
| Retinoblastoma               | $1,4 \times 10^{-5}$                    |
| Aniridia                     | $1,2 \times 10^{-5}$                    |
| Epiloia                      | $4,8 \times 10^{-6}$                    |
| Anomalía de Pelger           | $8 \times 10^{-5}$                      |
| Talasemia                    | $4 \times 10^{-4}$                      |
| Duchenne                     | $9,5 \times 10^{-5}$ (Tyler y Stephens) |
| Duchenne                     | $8,9 \times 10^{-5}$ (Morton y cols.)   |
| Duchenne                     | $4,3 \times 10^{-5}$ (Walton)           |
| Duchenne                     | $7,2 \times 10^{-5}$ (Moser y cols.)    |
| Duchenne                     | $6 \times 10^{-5}$ (Stevenson)          |
| Duchenne                     | $4,7 \times 10^{-5}$ (Blyth y Puch).    |
| Forma Becker (III b)         | $1,2 \times 10^{-5}$ (Moser y cols.)    |
| Forma rizomélica (II)        | $3,1 \times 10^{-5}$ (Morton)           |
| Forma facio-escapulo-humeral | $0,05 \times 10^{-5}$ (Morton)          |
| Distrofia miotónica          | $0,8 \times 10^{-5}$ (Lynas)            |
| Distrofia miotónica          | $1,6 \times 10^{-5}$ (Klein)            |

$$u = 1/4 \frac{6}{124920} = 1,20 \cdot 10^{-5}$$

mil gametos (óvulos y espermios)  
por generación.

Dos estos datos obtienen la relación de las frecuencias de las formas malignas y benigna que es de 4,5:1, siendo el coeficiente de mutación 6:1, en el cantón de Berna.

En la Tabla de la página siguiente se consideran los índices de mutación para diversos genes responsables de las enfermedades que se citan. Los resultados se expresan en n.º de mutaciones acaecidas por cien

8) *Casuística personal*

Se han verificado estudios del «pedigree» en 18 «propositus» afectados de la enfermedad de Duchenne y en dos que presentan la forma autosómica recesiva.

También se han practicado determinaciones de las tasas enzimáticas séricas en familiares de los pacientes. Desarrollaremos en primer lu-

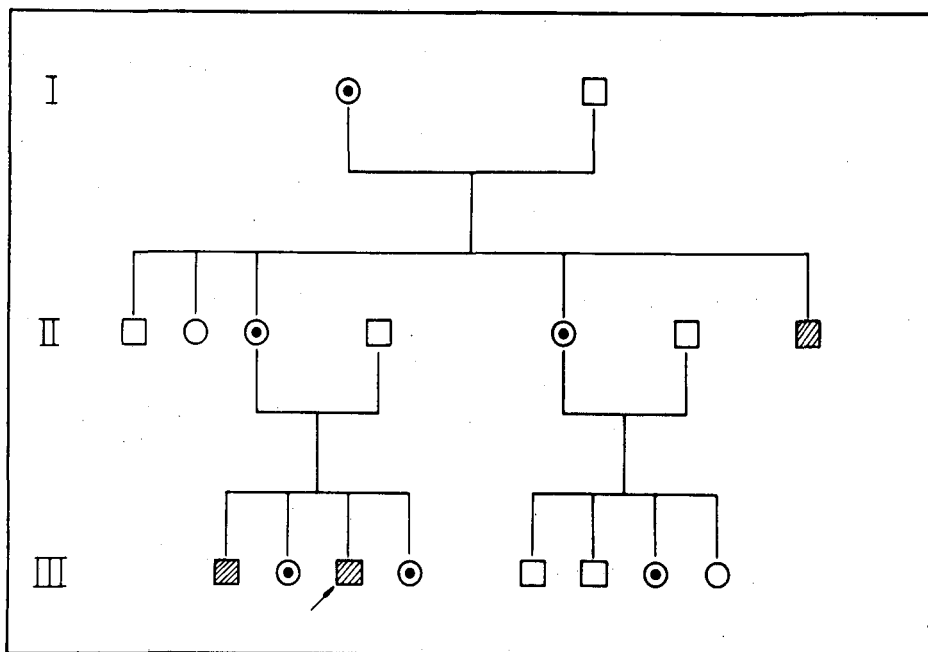


Figura 11. — Enfermedad de Duchenne. En esta familia el gen mutado procede de la abuela (I generación) que es una portadora bioquímica, lo cual lo transmite a un varón (distrófico) y dos hembras (portadoras) (II Generación). Una de las hembras lo transmite a sus cuatro hijos. La otra solamente a una hija (portadora bioquímica). En esta familia hay por tanto, 3 distróficos y 6 portadoras.

gar, el análisis genealógico y en segundo lugar las investigaciones en supuestas portadoras.

#### A. — Estudio del «pedigree».

Hemos clasificado los «pedigrees» en cuatro grupos, 1) Los casos familiares; 2) Casos con un solo miembro afecto pero que se ha demostrado existencia de portadoras; 3) Casos esporádicos y 4) Casos de la forma autosómica recesiva.

1) Casos familiares en los que hay más de un miembro afecto. Hemos podido estudiar 6 familias dentro de este grupo.

— Familia L. H. (fig. 11). En la

primera generación un varón falleció de accidente y una hembra sin antecedentes familiares, cuya determinación CPK, ha sido 1,06 límite superior de la normalidad. En la segunda generación hay 5 miembros (tres hermanas y dos varones). Una hembra y un varón fallecieron de difteria, al mes y a los dos años respectivamente. Otro varón fallece a los 17 años afecto de la enfermedad de Duchenne, en tanto las dos hembras portadoras, una de ellas bioquímica y clínica (fig. 12) la otra demostrable por la herencia (Véase tabla de portadoras).

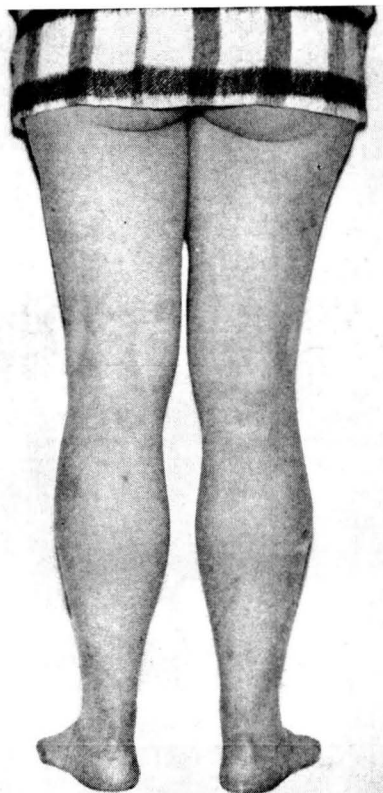


Figura 12. — a) Portadora clínica (obsérvese pseudohipertrofia) y bioquímica. Esta mujer ha engendrado 2 varones distróficos y dos hembras portadoras.

En la tercera generación hay dos ramas distintas, la procedente de la portadora bioquímica y clínica, con cuatro miembros, dos varones afectados de la enfermedad de Duchenne y dos hembras portadoras bioquímicas (fig. 13a y 13b). En estas dos hembras así como en su madre, se han observado lesiones anatomopatológicas musculares. En otra rama de esta misma generación hay cuatro miembros, dos varones y dos hembras; los varones clínicamente

sanos, de las dos hembras una es portadora bioquímica; la otra practicamos la extracción con dificultad, el suero estaba hemolizado, dando una tasa alta de aldolasa pero no tenemos seguridad que sea de procedencia muscular.

Así pues, en esta familia, la alteración genética debe iniciarse por la abuela, que la transmite a tres de sus cinco hijos, y no sabemos si a los otros dos fallecidos de difteria también heredarían el cromosoma alterado (aunque la ley de Mendel va en contra de esta suposición, hemos observado familias que todos los miembros de una generación han heredado un gen patológico). En la tercera generación en una rama los cuatro hijos han heredado el cromosoma anormal, en contra de lo que cabría suponer de un 50 % con el cromosoma X (materno) y el otro 50 % con el cromosoma X normal. En la otra rama un solo miembro (quizá dos) ha heredado el cromosoma materno patológico, en tanto, los dos varones son genotípicamente normales.

En esta familia de 14 miembros, 9 miembros, han heredado con seguridad el cromosoma X anormal (incluso es posible que sean 12 miembros), en tanto solamente cinco (quizá sólo dos) han heredado el cromosoma no alterado.

Las determinaciones de las actividades enzimáticas de esta familia, incluida la de los pacientes, padres y varones no afectados, son las siguientes:

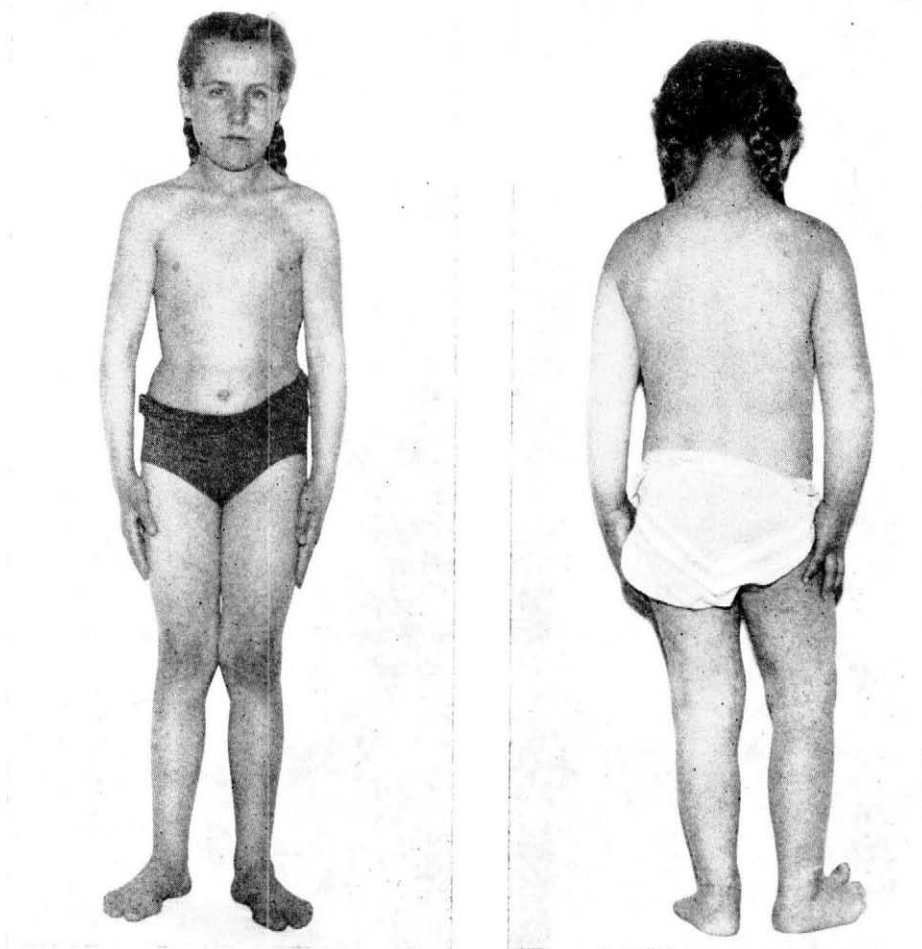


Figura 13. — Portadoras bioquímicas. Estas niñas son hijas de la mujer de la figura anterior. Pertenecen a la familia de la figura II.

| Nombre   | Generación | Edad  | Sexo | CPK  | ALD  | GOT | GPT | Observaciones     |
|----------|------------|-------|------|------|------|-----|-----|-------------------|
| M. M.    | I          | 63 a. | H    | 1,06 | 5,8  | 40  | 32  | Portadora         |
| M. H.    | II         | 35 a. | H    | 6,4  | 12   | 64  | 48  | Portadora         |
| J. L.    | II         | 40 a. | V    | 0,4  | 3,5  | —   | —   | Padre distrófico  |
| A. H.    | II         | 32 a. | H    | 1    | 3,6  | 42  | 26  | Portadora         |
| J. P.    | II         | 38 a. | V    | 0,5  | 7,6  | 40  | 20  | Padre             |
| D. L.    | III        | 4 a.  | V    | 9,2  | 16,6 | 76  | 56  | D. M. P.          |
| J. L.    | III        | 9 a.  | V    | 19,2 | 26   | 245 | 180 | D. M. P.          |
| M. D. L. | III        | 11 a. | H    | 2,2  | 9,2  | 32  | 14  | Portadora         |
| L. L.    | III        | 4 a.  | H    | 9,9  | 20,3 | 76  | 38  | »                 |
| A. P.    | III        | 5 a.  | H    | 2,5  | 6,4  | 76  | 38  | »                 |
| V. P.    | III        | 14 a. | V    | 2,1  | 5,8  | 52  | 38  | ¿Fase preclínica? |
| J. J. P. | III        | 11 a. | V    | 0,95 | 6,5  | 42  | 20  |                   |
| E. P.    | III        | 10 a. | H    | —    | 19   | 76  | 48  | ¿Portadora?       |

En cuatro de las seis portadoras del gen distrófico aparece una hiperezimemia sérica manifiesta. En las otras dos los valores de la CPK están en límite superior a la normalidad. Los resultados de las determinaciones en cuatro varones clínicamente sanos, no han aportado ningún dato de interés, a excepción de una CPK de 2,1 comprobada en dos ocasiones en un varón de tercera generación, primo hermano de los distróficos. Por el momento no podemos dar a este dato ninguna significación; sería interesante comprobar en este varón clínicamente sano, el desarrollo posterior de la enfermedad y que estuviera en el momento actual en fase preclínica. Ello lo

consideramos poco probable por cuanto, a los 14 años, debería haber ya iniciado algún síntoma de la distrofia.

— Familia Ro (fig. 14).

En la primera generación, una hembra y un varón fallecido de etilismo agudo. La hembra, sin antecedentes familiares, debe ser considerada portadora. Tiene tres hijos (II generación), un varón distrófico y dos hembras portadoras. Una de las hembras, engendra tres varones dos de los cuales padecen la enfermedad, uno falleció hace 3 años y el otro (propositus, fig. 7) falleció en enero de 1966. En la otra rama de esta III generación (cuyos miembros

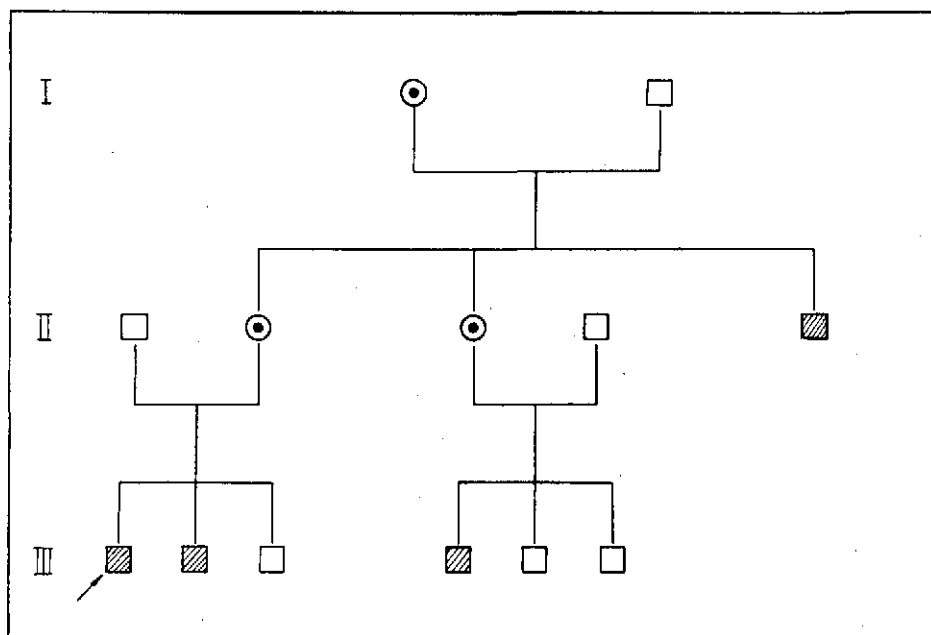
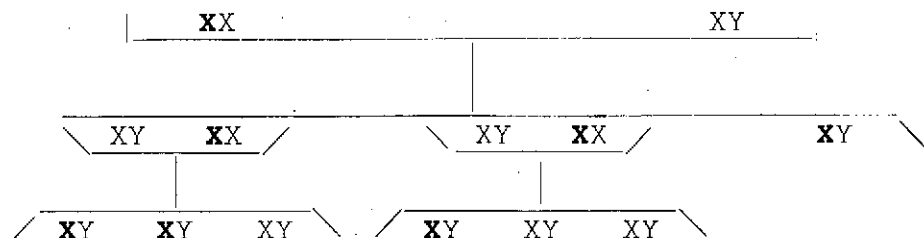


Figura 14. — Familia R, el gen mutado procedente de la hembra (I generación) es heredado por sus tres hijos (II generación). Una hembra engendra (III generación) dos varones distróficos y la otra hembra uno. En esta familia el gen anormal se elimina puesto que los varones distróficos no lo transmitirán y no hay ninguna hembra en la tercera generación.

no han podido ser estudiados bioquímicamente por residir fuera de España), hay 3 varones de los cuales uno falleció afecto de la enfermedad de Duchene.

Esta familia la mutación genética habrá tenido lugar probablemente a nivel de la abuela del propositus, la cual transmite el gen patológico a sus descendientes. Una de las hem-

bras de la segunda generación, lo transmite a dos en tanto, la otra hembra solamente transmite este cromosoma patológico a un varón. Por tanto de 10 miembros (línea materna) de esta familia, 7 son genotípicamente distróficos. Este caso se podría esquematizar de esta forma (X cromosoma portador del gen distrófico).



Las determinaciones enzimáticas de los miembros que se han podido estudiar de esta familia son:

| Nombre   | Generación | Edad  | Sexo | CPK  | ALD | GOT | GPT | Observaciones |
|----------|------------|-------|------|------|-----|-----|-----|---------------|
| T. T. T. | II         | 44 a. | H    | 1,59 | 5,8 | 68  | 50  | Portadora     |
| J. R.    | II         | 45 a. | V    | —    | 5   | 50  | 38  | Padre         |
| L. R.    | III        | 17 a. | V    | 1,3  | 12  | 60  | 50  | D. M. P.      |
| A. R.    | III        | 14 a. | V    | 0,74 | 10  | 76  | 46  | Hermano       |

La madre es por tanto una transmisora bioquímica. Los datos enzimáticos del padre son normales, así como los del hermano, a excepción de una ALD de 10 U BRUNS, que no sabemos si tienen significación. Nos es difícil, aceptar que por el solo hecho de una ALD ligeramente elevada, en un niño de 14 años, estemos en presencia de la fase preclínica, de la enfermedad.

— Familia Ca. (fig. 15).

En esta familia se han podido estudiar tres generaciones. Primera ge-

neración, se observa un matrimonio fenotípicamente normal sin antecedentes familiares, su descendencia está compuesta por un varón distrófico (ya fallecido) y una hembra portadora, demostrada por la hiperenzimemia sérica. La hembra de la primera generación por tanto, debe ser considerada portadora y la mutación del gen responsable de la distrofin que debe haberse verificado en ella.

La hembra de la segunda generación engendra 3 varones distróficos

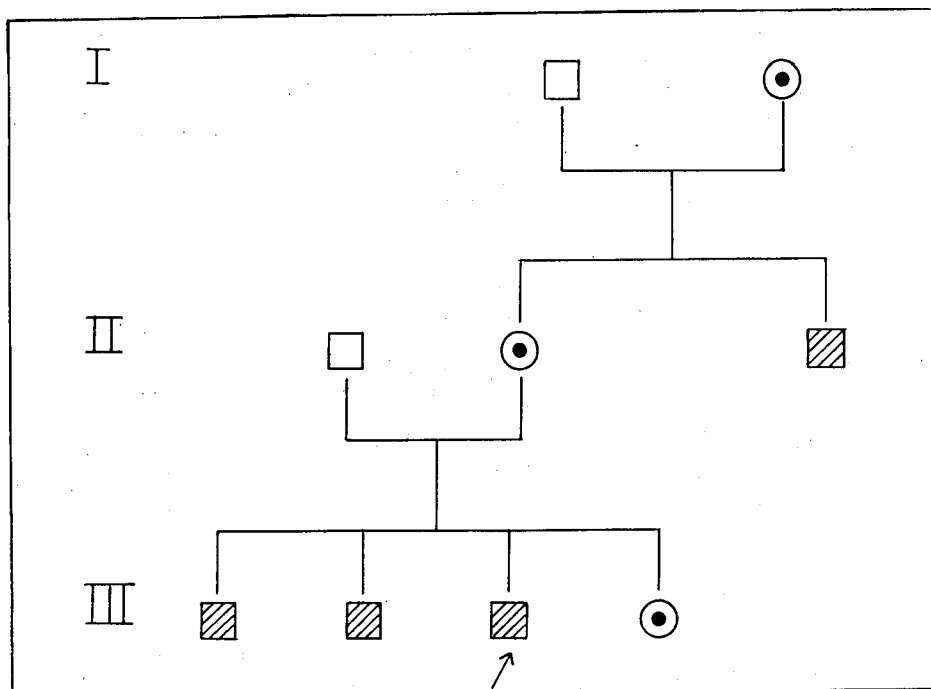


Figura 15. — Familia C, D.M.P. Tipo IIIa. En esta familia el cromosoma X portador del gen responsable de la enfermedad es transmitido por la hembra de la primera generación a sus dos hijos (varón distrófico y hembra portadora). Así mismo, es heredado por los cuatro miembros de la tercera generación.

dos de los cuales han fallecido y una hembra de 18 años portadora bioquímica.

En esta familia vemos, todos los descendientes han heredado el gen mutado.

Creemos del máximo interés el haber demostrado que la hembra de la tercera generación es portadora, por cuanto, es la única que puede

continuar transmitiendo el gen mutado y en su descendencia con seguridad habrán distróficos y portadoras. Es por ello fundamental recomendar la no procreación a esta joven de 18 años.

Las determinaciones de las actividades enzimáticas séricas en tres miembros de esta familia han dado los siguientes resultados:

| Nombre | Edad  | Sexo | CPK  | ALD  | GOT | GPT | Observaciones          |
|--------|-------|------|------|------|-----|-----|------------------------|
| J. C.  | 37 a. | H    | 1,9  | 7    | 32  | 30  | Madre                  |
| J. S.  | 18 a. | H    | 2,6  | 7,6  | 32  | 18  | Hermana                |
| L. C.  | 11 a. | V    | 12,4 | 14,7 | 58  | 98  | D. M. P. fase avanzada |

## — Familia M. C.

En la primera generación un varón falleció de TP., una hembra sin antecedentes familiares, que presenta una hiperenzimia sérica (GOT, GPT, LDH), sin embargo es normal la CPK. Esta, ha tenido una sola hija transmisora bioquímica en cuya descendencia, tercera generación hay un varón distrófico y otros dos varones clínicamente normales. Si la hembra de la primera generación, hubiera tenido un hijo varón probable-

mente (50 % de probabilidad) hubiera sido distrófico.

En este caso se pone de manifiesto la importancia de la enzimología en el aspecto genético. Por el solo interrogatorio hubieramos considerado, el «propositus» como caso esporádico, en tanto que se trata de un caso familiar no demostrable clínicamente, por no haber habido un varón en la segunda generación.

Las determinaciones enzimáticas de los miembros de esta familia son los siguientes:

| CPK  | ALD  | GOT | GPT | Observaciones | Nombre | Generación | Edad  | Sexo |
|------|------|-----|-----|---------------|--------|------------|-------|------|
| 0    | 10,7 | 114 | 90  | Portadora     | T R.   | I          | 62 a. | H    |
| 2,3  | 16   | 126 | 82  | Portadora     | T. C.  | II         | 39 a. | H    |
| 26,7 | 83   | 132 | 148 | D. M. P.      | M. M.  | III        | 10 a. | V    |
| 0,84 | 12,6 | 58  | 35  | Hermano       | M. M.  | III        | 8 a.  | V    |
| 0    | 19,2 | 70  | 36  | »             | E. M.  | III        | 10 a. | V    |

En este caso además de las hiperenzimias de las dos portadoras y del varón distrófico, observamos valores anormalmente elevados de los dos hermanos en especial de ALD, ello también nos ayuda a plantear la hipótesis de si estos varones pueden encontrarse en una fase preclínica.

## — Familia G. R.

La obtención de este «pedigree» fue dificultosa en extremo por cuanto, la madre del «propositus» incurrió en frecuentes contradicciones, en los dos casos en que fue interrogada. Posteriormente no ha sido posible establecer contacto con esta familia, por tanto, aceptamos con re-

servas este «pedigree». En la primera generación dos miembros (varón y hembra), sin antecedentes familiares, fallecidos en edades avanzadas (se ignora causas). En la segunda generación consideramos un varón y dos hembras. El varón fallecido a los 18 años probablemente afecto de D. M. P. Las dos hembras son probablemente portadoras. Y una de ellas tiene (III generación) una sola hija, la cual (IV generación), en su descendencia hay un distrófico, un varón que muere a los primeros meses y una hembra clínicamente normal. La otra hembra de la segunda generación, tiene un varón clínicamente sano y una hembra, que es la madre del «propositus» y de una



hembra fenotípicamente normal. Así pues, de los 12 miembros (línea materna) de esta familia probablemente 8 son genotípicamente distróficos.

Las determinaciones de los enzimas (GOT, GPT, ALD) séricos de 4 miembros de esta familia son:

| ALD  | GOT | GPT | Observaciones | Nombre | Generación | Edad  | Sexo |
|------|-----|-----|---------------|--------|------------|-------|------|
| 6,5  | 36  | 32  | Padre         | A. G.  | III        | 42 a. | V    |
| 4,4  | 34  | 30  | Madre         | J. R.  | III        | 40 a. | H    |
| 37,5 | 250 | 180 | D. M. P.      | J. G.  | IV         | 7 a.  | V    |
| 7,6  | 40  | 30  | Hermana       | F. G.  | IV         | 10 a. | H    |

En esta familia no pudo determinarse la CPK, por tanto aunque la ALD, GOT y GPT, sean normales en la madre, según la clasificación de PIERCE, debe ser considerada transmisora y quizá la hermana del distrófico también lo sea.

#### — Familia M. T.

En la primera generación, una hembra clínicamente sana y un va-

rón los cuales han engendrado una hija, cuyos enzimas son normales, pero en cuya descendencia (tercera generación) hay dos varones distróficos y otros dos fenotípicamente sanos.

En este caso creemos que debe aceptarse que la madre es portadora, aunque la enzimia sérica sea normal. Las actividades enzimáticas son las siguientes:

| Nombre | Generación | Edad  | Sexo | CPK | ALD  | GOT | GPT | Observaciones |
|--------|------------|-------|------|-----|------|-----|-----|---------------|
| F. M.  | II         | 42 a. | H    | 0   | 5,2  | 22  | 10  | Portadora     |
| F. T.  | III        | 17 a. | V    | 45  | 51,5 | 190 | 184 | Distrófico    |
| J. T.  | III        | 11 a. | V    | 0   | 9,3  | 36  | 28  | Hermano       |
| A. T.  | III        | 8 a.  | V    | 28  | 59,9 | 130 | 110 | Distrófico    |
| L. T.  | III        | 5 a.  | V    | —   | 12,5 | 54  | 24  | Hermano       |

2.º Caso con un solo miembro afecto, pero que se han demostrado la existencia de portadoras.

En este grupo incluimos aquellos «pedigrees» en los que solamente hay un distrófico, pero en los que se comprueba que la madre o una hermana son transmisoras bioquímicas. Cinco de nuestros casos los consideramos así.

#### — Familia M. (fig. 16).

En la primera generación, y por vía materna se observan cinco individuos de los cuales dos han fallecido de coma hepático (varón) y gripe (hembra) un varón y dos hembras fenotípicamente sanos una de ellas (segunda generación) ha tenido trece descendientes (7 varones) (y seis

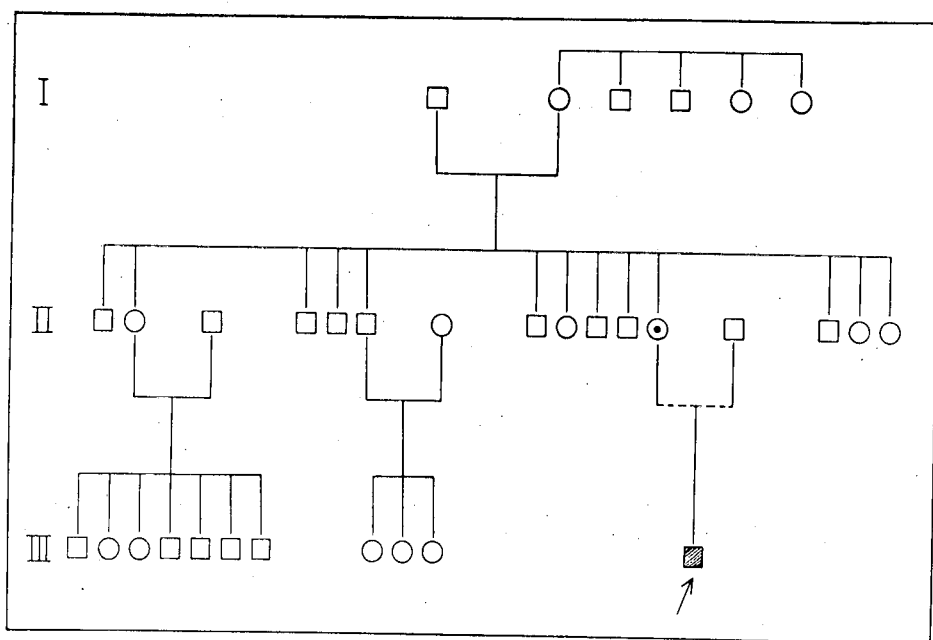


Figura 16. — Familia M, D.M.P. Tipo IIIa. Caso pseudoesporádico. En esta familia probablemente la mutación del gen se ha verificado en las células germinales de uno de los esposos de la primera generación recibiendo este gen solamente una hembra de la segunda generación la cual engendra un varón distrófico.

hembras), de los cuales un varón fallece a los dos años de sarampión otro a los dos años de meningitis, otros dos a los 8 meses de causa desconocida y dos hembras a los 5 días y 5 meses de causa desconocida. De los que quedan, una hembra que ha engendrado seis hijos todos sanos; un varón que ha tenido tres hijos, tres varones y una hembra solteros y una hembra, madre del «propositus» con una hiper-creatinquina-

semia. En este caso pueden darse dos posibilidades o bien que la hembra de la primera generación sea una portadora y que transmitiera el gen mutado a los hijos fallecidos y a la madre del «propositus», contingencia posible; o bien que la mutación del gen, se realizara al engendrar la hija portadora. Nosotros, creemos que es más sugestiva la segunda hipótesis, por cuanto la abuela presenta enzimas normales.

| Nombre   | Generación | Edad  | Sexo | CPK  | ALD | GOT | GPT | Observaciones |
|----------|------------|-------|------|------|-----|-----|-----|---------------|
| V. M.    | I          | 59 a. | H    | 0    | 5   | 30  | 20  | Abuela        |
| C. M.    | II         | 28 a. | H    | 2,0  | 4   | 50  | 28  | Portadora     |
| J. M. M. | III        | 6 a.  | V    | 11,7 | 25  | 500 | 160 | Distrófico    |

## — Familia F.

Se han estudiado dos generaciones, en la primera, una hembra sin antecedentes familiares, ni hiperenzimias séricas, engendra (II generación) 3 hembras y dos varones, uno de ellos distrófico. Una de las hembras presenta en una determinación una CPK 1,83; en la otra CPK es de 0,42. Aquí se plantean dos problemas, primero, la posibilidad de que en una hembra, si se presenta un aumento de CPK esporádico y no se presenta en otra ocasión, ello es suficiente de clasificarla como portadora. El otro problema planteado, es que si aceptamos que esta hembra sea portadora hemos también de aceptar que la madre, con enzimia normal lo sea, ya que no es acepta-

ble la idea de dos mutaciones en dos hijos distintos.

Creemos de que el primer problema debe tratarse, con sumo tiento, por la trascendencia psíquica que representa una etiqueta de transmisora en una joven que puede no serlo, por lo que es conveniente no dar un diagnóstico genético de seguridad, hasta haber realizado tres extracciones, en intervalos de meses. En este caso hacen falta más investigaciones enzimáticas, para poder opinar con más fundamento. En el «pedigree» no la consideramos portadora, así como tampoco constará en la descripción de éstas, en el próximo apartado.

Las determinaciones de las tasas enzimáticas en los miembros de esta familia son:

| Nombre   | Generación | Edad  | Sexo | CPK  | ALD  | GOT | GPT | Observaciones |
|----------|------------|-------|------|------|------|-----|-----|---------------|
| M. F.    | I          | 46 a. | H    | 0,31 | 4,8  | 20  | 10  | Madre         |
| M. I. F. | II         | 18 a. | H    | 0,84 | 7,3  | 42  | 24  | Hermana       |
| M. I. F. | II         | 18 a. | H    | 0,74 | 4    | 38  | 22  | »             |
| C. F.    | II         | 15 a. | H    | 0,42 | 4,7  | 44  | 24  | »             |
| C. F.    | II         | 15 a. | H    | 0,63 | 4,7  | 38  | 24  | »             |
| A. F.    | II         | 7 a.  | V    | 42,4 | 51,5 | 500 | 540 | D. M. P.      |
| N. F.    | II         | 9 a.  | H    | 1,83 | 6,4  | 24  | 22  | ¿Portadora?   |
| N. F.    | II         | 9 a.  | H    | 0,42 | 6,1  | 42  | 20  | »             |
| F. M. F. | II         | 3 a.  | V    | —    | 9,7  | 48  | 40  | Hermano       |

Como puede verse en todas las hembras hemos practicado más de una determinación. De hecho lo que probablemente excluye, un diagnóstico de portadora, son en tres ocasiones enzimas séricas normales. Si bien hay que tener en cuenta que en algunas transmisoras estos datos son poco significativos.

## — Familia Z (fig. 17).

En la primera generación la hembra fallece de enfermedad intercurrente en edad avanzada; el varón fenotípicamente sano. Engendran (II generación) dos varones sanos y dos hembras una de ellas fallece de T. P. a los 35 años. La otra hembra

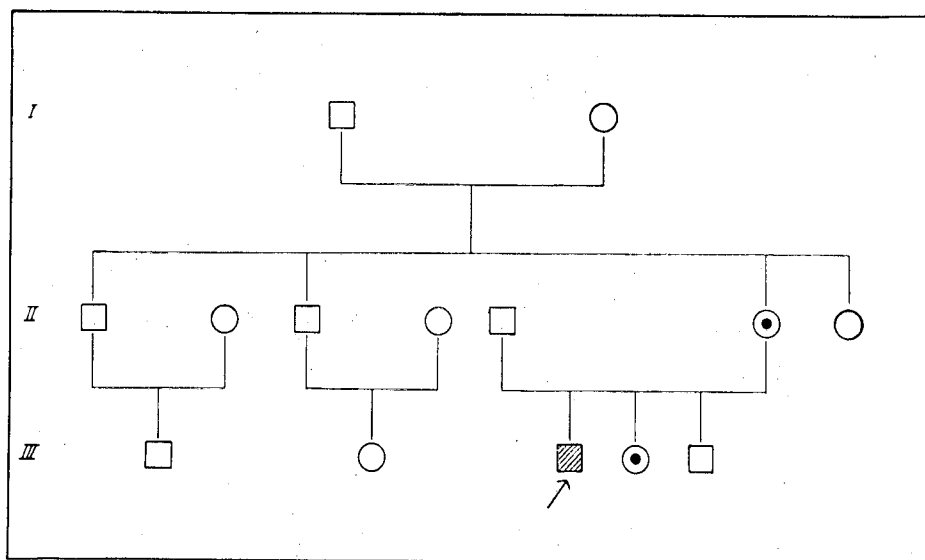


Figura 17. — Familia Z, D.M.P. Tipo IIIa. En esta familia la mutación génica se habrá verificado en las células germinales de uno de los enfermos de la primera generación, habiendo recibido el gen mutado solamente una hija fenotípicamente sana, sin hiperenzimias séricas, pero que debe ser considerada portadora, puesto que engendra un distrófico y una portadora bioquímica. Este caso, que podría clasificarse actualmente como esporádico, probablemente se convertirá en familiar en la próxima generación si la niña de la III generación tiene hijos varones.

es la madre del «propositus», de una portadora bioquímica y otro varón fenotípicamente normal. En este caso hemos de aceptar que esta hembra de la segunda generación es portadora, a pesar de que, GOT, GPT y ALD, sean normales. No fue posible la investigación de CPK. Se nos plantea también la idea de donde partió el gen patológico, en este caso si bien no hemos investigado en la abuela creemos que si fuera una dis-

trofia genotípica probablemente a uno de sus hijos varones habría heredado el cromosoma mutado. Por ello pensamos que la mutación se haya verificado a nivel de la madre del «propositus», no en sus células germinales, por cuanto sería difícil admitir una mutación en dos ocasiones (varón distrófico, hembra portadora).

Las investigaciones enzimáticas en esta familia las resumimos:

| Nombre   | Generación | Edad  | Sexo | CPK  | ALD  | GOT | GPT | Observaciones |
|----------|------------|-------|------|------|------|-----|-----|---------------|
| C. Z.    | II         | 38 a. | H    | —    | 5,2  | 28  | 12  | Portadora     |
| J. T.    | II         | 42 a. | V    | —    | 6,7  | 34  | 28  | Padre         |
| J. F.    | III        | 6 a.  | V    | 17,4 | 35   | 500 | 460 | D. M. P.      |
| C. T.    | III        | 5 a.  | H    | —    | 13,6 | 44  | 22  | Portadora     |
| C. T.    | III        | 5 a.  | H    | 1    | 11,5 | 70  | 34  | »             |
| C. T.    | III        | 5 a.  | H    | 3,6  | 11   | 56  | 48  | »             |
| J. A. T. | III        | 3 a.  | V    | —    | 8,6  | 30  | 12  | Hermano       |

Se deduce que en las tres determinaciones de la hermana del «propositus», son, especialmente la primera y la tercera patológicas. Aquí ya no se plantea el problema del caso anterior, pues ya con tres determinaciones, podemos tener un mayor margen de seguridad.

#### — Familia R.

Se nos plantea idéntico problema, que en la familia F.: ¿una niña que en una de las dos determinaciones, presenta una tasa elevada de CPK, puede ser catalogada de portadora? Nosotros creemos, que es necesario más investigaciones para poderlo afirmar.

En la primera generación, un matrimonio, fenotípicamente normal, que engendra una hija (segunda ge-

neración), madre de 2 varones y una hembra uno de ellos es distrófico y la hembra con una tasa aislada de CPK de 9,3 mU/c.c. Esta tasa desde luego es muy sospechosa, pero en una determinación anterior, la actividad CPK, era de 0,6. ¿Cómo explicar estas diferencias? Primer argumento podría ser un error técnico en la segunda determinación, creemos que ello no es posible por haberse repetido el análisis. Aparte de esto ¿podría explicarse por un ejercicio exagerado? Aunque algunos autores han comprobado estos datos observan tasas de CPK tan elevadas sea lo que sea nos obliga adaptar la máxima prudencia antes de dar un dictamen de portadora.

Veamos los enzimas séricos en esta familia:

| Nombre | Generación | Edad  | Sexo | CPK | ALD | GOT | GPT | Observaciones |
|--------|------------|-------|------|-----|-----|-----|-----|---------------|
| R. G.  | II         | 40 a. | H    | 0,1 | 6,4 | 30  | 16  | Madre         |
| A. R.  | II         | 42 a. | V    | 0,6 | 6,1 | 28  | 16  | Padre         |
| M. R.  | III        | 14 a. | H    | 0,6 | 6,5 | 42  | 24  | ¿Portadora?   |
| M. R.  | III        | 14 a. | H    | 9,3 | 4,2 | 32  | 18  | »             |
| D. R.  | III        | 12 a. | V    | 0,4 | 8,5 | 46  | 26  | Hermano       |
| A. R.  | III        | 7 a.  | V    | 121 | 63  | 300 | 300 | D. M. P.      |

#### 3) Casos esporádicos.

En este grupo se incluyen aquellos «pedigrees» que solamente el «propositus» está afecto y que la detección de portadoras ha sido negativa. Siete son los casos que aquí incluimos.

#### — Familia M. (fig. 18).

En esta familia residente en Jaén

se observa que una hembra de la segunda generación, fenotípicamente sana, al unirse con un varón (que había tenido 3 hijos de un matrimonio anterior) engendra 4 hijos, 3 hembras y un varón fenotípicamente distrófico. En ninguna generación, hay ningún otro caso de Duchenne. Solamente se ha podido investigar el enzimograma en el «propositus» y en su madre.

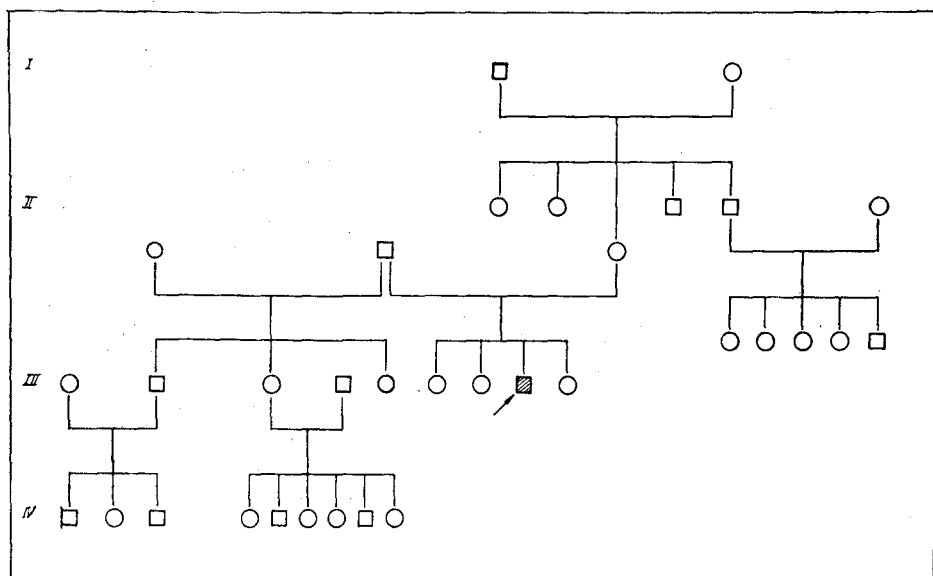


Figura 18. — Familia M. En esta familia solamente se ha podido demostrar un caso de D. M. P., tipo IIIa. Se trata probablemente de un caso esporádico.

|        |       |   |      |      |     |     |          |
|--------|-------|---|------|------|-----|-----|----------|
| N. CH. | 42 a. | H | 0,53 | 3,2  | 30  | 20  | Madre    |
| D. M.  | 8 a.  | V | 30,9 | 31,2 | 250 | 230 | D. M. P. |

En este caso si bien no se han investigado las hermanas del paciente es probablemente un caso esporádico, producido por mutación.

#### — Familia O.

Una hembra, sin antecedentes familiares, al unirse con un varón fenotípicamente sano engendra dos hijos normales. La unión ilegítima posterior, con un varón, que ha tenido cuatro hijos sanos engendra el «propositus». Si se tratara de un «limbgirdle» pensaríamos que los padres del «propositus» son heterocigotos

ya que por la ley de Hardy-Weiberg, sabemos que la frecuencia de heterocigotos de una enfermedad es elevada. También podría pensarse en la discutida «forma autosómica recesiva» del tipo Duchenne, ahora bien, nosotros la aceptamos en aquellos casos que es difícil aceptar otro mecanismo de transmisión. En este caso, lo más probable, es que se trate de un caso esporádico, ya que la madre presenta una enzimia sérica normal. El enzimograma sérico del «propositus» padres y hermanastros maternos.

| Nombre | Edad  | Sexo | CPK  | ALD  | GOT | GPT | Observaciones |
|--------|-------|------|------|------|-----|-----|---------------|
| A. M.  | 39 a. | H    | 0    | 5,2  | 28  | 20  | Madre         |
| M. O.  | 52 a. | V    | 0,3  | 7,1  | 22  | 12  | Padre         |
| M. O.  | 11 a. | V    | 22,8 | 70,3 | 260 | 250 | D. M. P.      |
| A. H.  | 17 a. | V    | 1,2  | 8,2  | 18  | 10  | Hermanastro   |
| R. H.  | 19 a. | V    | 0,6  | 7,1  | 52  | 30  | »             |

## — Familia I.

Las determinaciones enzimáticas de la madre, sin antecedentes y de

la hermana del propositus son normales. Creemos por tanto que se trata de un caso esporádico.

| Nombre | Edad  | Sexo | CPK  | ALD  | GOT | GPT | Observaciones |
|--------|-------|------|------|------|-----|-----|---------------|
| A. B.  | 31 a. | H    | 0,42 | 7,6  | 32  | 18  | Madre         |
| A. I.  | 6 a.  | H    | 0,43 | 9,3  | 34  | 16  | Hermana       |
| J. I.  | 5 a.  | V    | 83,7 | 37,9 | 580 | 780 | D. M. P.      |

## — Familia G.

En la primera generación una hembra sin antecedentes, biológica-

mente normal, engendra tres varones, uno de ellos distrófico. Los enzimas séricos:

| Nombre   | Edad  | Sexo | CPK | ALD  | GOT | GPT | Observaciones |
|----------|-------|------|-----|------|-----|-----|---------------|
| C. L.    | 43 a. | H    | 0   | 3,3  | 28  | 12  | Madre         |
| J. G.    | 15 a. | V    | 6   | 11,4 | 30  | 20  | D. M. P.      |
| J. M. G. | 10 a. | V    | —   | 7,7  | 42  | 16  | Hermano       |
| F. G.    | 8 a.  | V    | 1,4 | 6,1  | 54  | 14  | Hermano       |

## — Familia T.

La hembra de la generación primera sin antecedentes, engendra el «propositus» y una hembra en la que se han practicado 2 determinaciones con resultado negativo.

## — Familia G.

El «propositus» es engendrado por un matrimonio fenotípicamente normal, sin alteraciones enzimáticas.

En la madre CPK, 0,42; ALD 5,5; GOT 40; GPT 32.

## 4) Casos de la forma autosómica recesiva.

Esta forma como hemos dicho antes, no es admitida por muchos autores. Ahora bien, ¿cómo es posible comprender la existencia de hembras con una distrofia tipo Duchenne, semejante a los de los varones si bien clínicamente menos maligna? Algunos autores engloban esta forma dentro del tipo II, con el sobre nombre de «limb-girdle», con pseudohipertrofia (MORTON y CHUNG).

Creemos que este mecanismo ge-

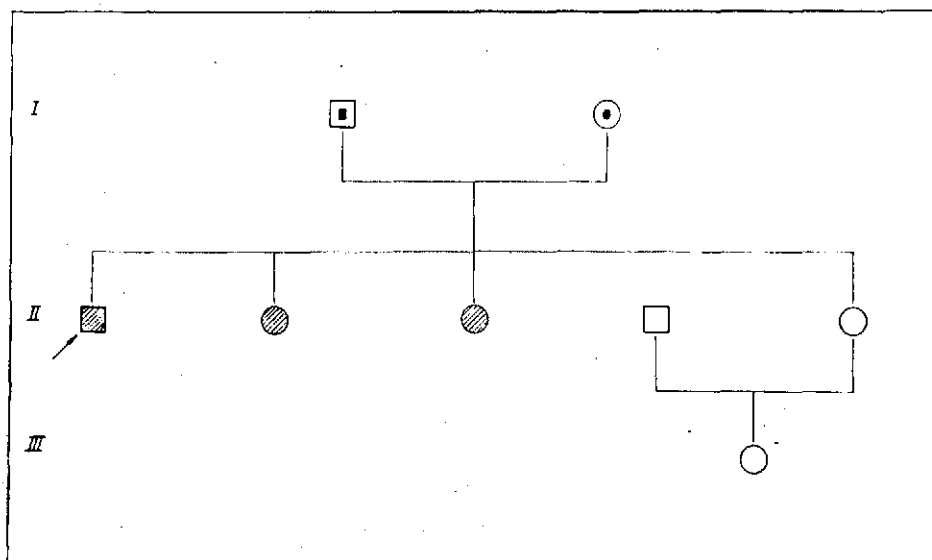


Figura 19. — D. M. P., tipo IIIc. La primera generación formada por un matrimonio fenotípicamente normales. Engendran 4 hijos, 3 de los cuales padecen la DMP, tipo III. Para explicar esta transmisión la hipótesis más sugestiva es la de considerar que se trata de una forma autosómica recesiva, siendo los padres heterocigotos para el gen responsable (véase Ley de Hardy-Weinberg).

nético nos explica la herencia de nuestros «propositus».

— Familia V. (fig. 19).

En la primera generación hay un matrimonio consanguíneo de 60 años. Ambos fenotípicamente sanos (no han podido ser observados por residir en Valladolid). La descendencia de ellos se compone del varón y 3 hembras. El varón de 28 años presenta una típica pseudohipertrofia de pantorrilla y una pérdida de las fuerzas musculares de las extremidades con caídas frecuentes. De las tres hijas, dos afectas de la miopatía, con marcada pseudohipertrofia y dificultad en la deambulación, una de ellas de 21 años ya no deambula,

la otra hembra en cambio es fenotípicamente normal estando casada y con una niña, que se trata de un Duchenne de larga evolución, según un eminente neurólogo, no hay ninguna duda pues ¿cómo podemos explicarnos el mecanismo de transmisión? En el caso de las hembras, para aceptar una herencia X-recesiva, supone aceptar un estado homocigótico para el gen anormal, lo cual sólo podría aceptarse, en el caso de que el padre fuera un enfermo y la madre una portadora. Ello, por lo menos, en el padre no es real, por cuanto clínicamente está sano. Por ello pensamos que la solución más sugestiva es la de considerar a los padres como heterocigotos heredando



los tres hijos los dos genes patológicos. Por otra parte la otra hija podría ser también una heterozigota por haber recibido un gen mutado de uno de sus progenitores. Esta hipótesis no repugna la LEY de HARDY.

— Familia Ab. (fig. 20).

Se trata de una niña de 10 años que presenta una marcada pseudohipertrofia de pantorrillas, desde los 5 años con dificultad en la deambulación. Esta niña tiene dos hermanos, fenotípicamente sanos; asimismo, sin sus progenitores, no están indemnes tratándose de un matrimonio consanguíneo. En este caso parece que la hipótesis de herencia más sugestiva es la forma autosómica recesiva, aceptando que los pa-

dres podrían ser heterozigotos para el gen responsable. También podría pensarse en un caso esporádico producido por mutación en los autosomas responsables.

Como final de este estudio genético es de vigor, un comentario sobre los problemas que plantean los análisis de «pedigrees».

El primer problema que se plantea es el de dilucidar, de donde viene la tara genética y como se produce. Así en las familias del grupo 1 hemos visto que era frecuente que un tío materno del «propositus» presente la enfermedad y que la abuela materna sea portadora. En estos casos pensamos que el origen de la genopatía provenga de la abuela, y en la que se haya producido

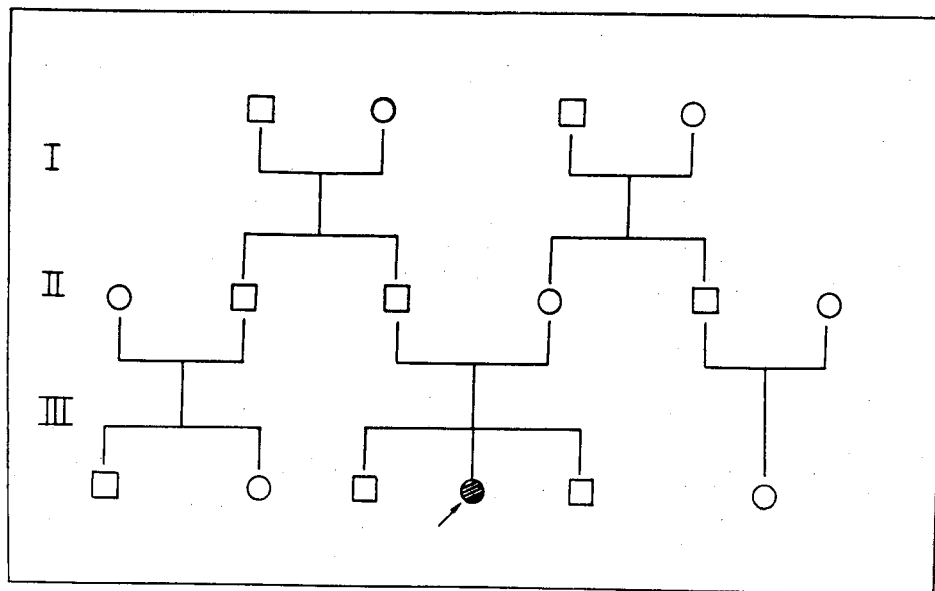


Figura 20. — Distrofia muscular tipo autosómico recesivo. En esta familia solamente ha podido demostrarse un caso de distrofia en una niña de 10 años. Hemos de aceptar o bien que la niña es homocigota para el gen ligado al cromosoma X, o bien que se trata de una forma autosómica recesiva.

una mutación, y que de gen normal con una misión determinada en la célula muscular cambie, a gen distrófico, produciendo la consiguiente enfermedad. Y esta mutación, ¿de qué origen es y cómo se produce? Es posible que sea de orden bioquímico a nivel de las bases de DNA, al igual como ocurre en las hemoglobinopatías. La causa de que se produzca es desconocida, puede tratarse de una mutación espontánea, producida por factores no suficientemente conocidos.

Este gen se transmitirá en la descendencia masculina y femenina, pero los varones, frecuentemente no transmiten la enfermedad ya que fallecen jóvenes, por tanto hay una eliminación del gen mutado. Sin embargo, las hembras van transmitiendo el gen mutado a varones y hembras con nuevos casos de enfermedad. El gen mutado, sin embargo, tiene tendencia a desaparecer.

Ahora bien, en otros casos, grupo 2, la mutación del gen se ha verificado en una generación más cercana, por tanto se irá transmitiendo a varones y hembras, aquéllos distróficos y éstas portadoras, durante unas generaciones, para final eliminarse este gen de la población. Lo que al principio parece un caso esporádico puede convertirse en familiar.

Por otra parte, los casos esporádicos, grupo 3, son aquellos en los que la mutación se ha verificado a nivel del «propositus» por tanto es

probable que no se transmita a próximas generaciones. Realmente la distinción, entre casos familiares y casos esporádicos, es un concepto clínico, probablemente en uno y otros ha habido la misma mutación que en los primeros ha ocurrido a nivel de la abuela o bisabuela, en tanto, en los casos esporádicos la mutación del gen ha ocurrido en las células germinales de uno de los progenitores del «propositus». La clínica y la bioquímica demuestran que no hay diferencia evidente entre unos casos y otros.

Así pues, hay una determinada tendencia a la eliminación del gen patológico en el curso de las generaciones, en tanto, ocurren nuevas mutaciones.

Según Moser y cols., el equilibrio que se establece entre el gen eliminación y la novimutación, son responsables que se mantenga, en una década constante la frecuencia de una enfermedad, para una población determinada.

B. Investigaciones enzimáticas en portadoras.

Se ha investigado el enzimograma sérico en 32 hembras familiares de distróficos. De acuerdo con la clasificación de Pierce, la casuística se reparte así:

— Portadoras seguras: a) Mujeres con un hijo miopático y un hermano o tío enfermo. Tenemos cuatro casos dentro de este grupo: Madre de los distróficos de la familia H. (figura 11); madre «propositus» R.

(figura 14); madre distróficos C. C. (figura 15). Madre del «propositus» R. es probable que entre en este grupo.

b) Mujeres con un hijo y un sobrino miopático. La madre del «propositus» de la familia R. entra también en este grupo.

— Portadoras probables: Mujeres con dos o más hijos miopáticos pero sin consanguíneos masculinos ni tíos afectos. La madre T. pertenece a este grupo.

— Portadoras posibles: a) Mujeres con un solo hijo enfermo y ningún otro pariente miopático. En este grupo entran: Las madres de los siguientes «propositus», M. (fig. 16), C., F., Z. (fig. 17), R., M. (fig. 18), I. G. Asimismo figura la abuela de los distróficos H.

b) Consanguíneos femeninos de los niños enfermos. En este grupo figuran las hermanas de los siguientes distróficos: H., F., T., R., Z., I., C. C., R. Así como la tía materna H., su hijo y la abuela C.

Los resultados de la enzimología sérica practicadas a estas portadoras demuestra que:

a) Tres portadoras seguras todas ellas con hiperenzimias séricas.

b) Una portadora probable, con enzimia sérica normal.

c) Diez portadoras posibles, del primer grupo (madres) de las cuales dos presentan hiperenzimias séricas, y 14 consanguíneas de distróficos de los cuales 6 presentan una hiperenzimias sérica.

Así pues, la clasificación de Pierce, es interesante en principio, para clasificar las portadoras, pero como vemos es insuficiente para poder tener un criterio relativo, así una hembra es o no transmisora si está clasificada en las portadoras posibles. Sin embargo, téngase en cuenta que en este grupo se encuentran las madres de los casos esporádicos, producidos por mutación, por lo cual no es de extrañar, que solamente en 2 de ellas, sobre 10, presenten una hiperenzimias, en estas dos mujeres, la mutación ha tenido lugar en las células germinales de sus progenitores.

En el otro grupo de portadoras posibles (consanguíneos femeninos de enfermos) es en donde conviene prestar mayor atención. Observamos de 14 casos 6 presentan hiperenzimias séricas y 3 pertenecen a una misma familia. Es en este grupo de muchachas donde la enzimología cobra más valor, puesto que es posible adoptar medidas profilácticas (evitando la procreación) de estas portadoras, que aunque entren en el grupo de las posibles, con el enzimodiagnóstico es posible demostrar que son portadoras seguras. Conviene, sin embargo, tener en cuenta que no puede darse con una sola determinación un diagnóstico de seguridad, hay muchos factores, incluso técnicos, que pueden dar una hiperenzimias esporádica que no se comprueba con una determinación ulterior y un dictamen de

portadora presupone un trauma psíquico para la familia y para la interesada. Por ello creemos que es fundamental 2—3 determinaciones seriadas en intervalos de algunos meses. Si los resultados son negativos podemos excluir, excepto en un 25% de casos, un diagnóstico de portadoras. En tanto, un resultado positivo, sobre dos negativos, es un toque de atención para hacer nuevas determinaciones enzimáticas, y si es posible, electromiográficas y anato-

mopatológicas, con el objeto de tener una certeza. Por el contrario, si se observa una hiperenzimía, que se comprueba en ocasiones posteriores, se trata de una portadora que llamamos bioquímica.

Basándonos en los análisis de «pedigrees» y en datos de la literatura citados, proponemos la siguiente clasificación de las portadoras, realizado con un criterio genético-enzimático, basado en la de Pierce (Tabla VII).

TABLA VII

## CLASIFICACIÓN GENÉTICO-ENZIMÁTICA DE LAS PORTADORAS

- a) Mujeres con un hijo miopático y un hermano o tío enfermos.
- b) Mujeres con un hijo y un sobrino miopático. (Éste hijo de una hermana).
- c) Mujeres con dos o más hijos miopáticos, pero sin consanguíneos afectos.
- d) Hembras que presentan una hiperenzimía sérica demostrada en dos determinaciones.
- e) Hembras con hijo distrófico y una hija con hiperenzimía sérica demostrada en más de dos ocasiones.
- f) Hembras con un hermano distrófico y una hija portadora.

En la tabla de la página siguiente se expresan los resultados de las determinaciones enzimáticas de las portadoras de acuerdo con el criterio expuesto. En todas ellas no ha sido posible efectuar dos determinaciones.

De esta tabla se deduce: De 16 casos de portadoras en las que se han investigado conjuntamente CPK,

ALD, GOT y GPT, en 12 se presenta elevaciones séricas de alguno de los enzimas. En dos casos, aumenta los cuatro, en tres casos aumenta tres, en cuatro casos aumenta dos, en tres casos aumento uno y en cuatro casos no aumenta ningún enzima. (Si bien en uno de éstos no pudo determinarse la CPK).

En cuanto a cuáles son los enzimas

TABLA VIII  
DETERMINACIONES ENZIMATICAS EN PORTADORAS

| <i>Nombre</i> | <i>Edad</i> | <i>CPK</i> | <i>ALD</i> | <i>GOT</i> | <i>GPT</i> | <i>Observaciones</i> |
|---------------|-------------|------------|------------|------------|------------|----------------------|
| M. M.         | 63          | 1          | 3,6        | 36         | 20         | Abuela               |
| M. M.         | 63          | 1          | 5,8        | 40         | 32         | »                    |
| M. H.         | 35          | —          | 26         | 100        | 46         | Madre                |
| M. H.         | 35          | 6,4        | 12         | 64         | 48         | »                    |
| A. H.         | 32          | —          | 3,6        | 30         | 20         | Tía                  |
| A. H.         | 32          | 1          | 3,6        | 42         | 26         | »                    |
| M. D. L.      | 11          | —          | 15,3       | 50         | 22         | Hermana              |
| M. D. L.      | 11          | 2,2        | 9,2        | 32         | 14         | »                    |
| L. L.         | 4           | —          | 37,1       | 108        | 10         | Hermana              |
| L. L.         | 4           | 9,9        | 20,3       | 76         | 38         | »                    |
| A. P.         | 5           | 2,5        | 6,4        | 46         | 28         | Prima                |
| A. P.         | 5           | 1,5        | 6,2        | 22         | 16         | »                    |
| A. P.         | 5           | 2,5        | 6,4        | 76         | 38         | »                    |
| S. R.         | 38          | 3,9        | 12         | 56         | 34         | Madre                |
| T. T.         | 44          | 1,59       | 5,8        | 68         | 50         | »                    |
| J. C.         | 37          | 1,9        | 7          | 32         | 30         | Madre                |
| J. C.         | 18          | 2,6        | 7,6        | 32         | 18         | Hermana              |
| T. R.         | 62          | 0          | 10,7       | 114        | 90         | Abuela               |
| T. C.         | 39          | 2,3        | 16         | 126        | 82         | Madre                |
| F. M.         | 42          | 0          | 5,2        | 22         | 10         | Madre                |
| C. M.         | 28          | 2,4        | 4          | 50         | 28         | Madre                |
| C. Z.         | 38          | —          | 5,2        | 28         | 12         | Madre                |
| C. T.         | 5           | —          | 13,6       | 44         | 22         | Hermana              |
| C. T.         | 5           | 1          | 5          | 70         | 34         | »                    |
| C. T.         | 5           | 3,6        | 11         | 56         | 48         | »                    |

Valores medios  $2,5 \pm 1$ ,  $10,3 \pm 5$   $56 \pm 11$   $32 \pm 7$

<sup>e</sup>  
intervalos de confianza

que presentan un mayor porcentaje de elevación, diremos: CPK aumenta en 11 casos sobre 15; ALD aumenta en 7 sobre 16; GOT aumenta en 6 sobre 16 y GPT aumenta en tres sobre 16; por lo tanto, parece ser que

el enzima más específico para la detección de portadoras es la CPK, dato concordante con las investigaciones de la escuela Schapira, y de otros autores (véase Tabla IX).

El aumento máximo de CPK ob-

servado es de 9,9 mU/c.c.; en una portadora de cuatro años hermana de dos distróficos. El valor mínimo observado es de 0 mU. En dos casos se observa un valor normal, pero en el límite superior (1 mU/c.c.).

Respecto a la actividad ALD se ha observado un valor máximo de

CPK  
2,5±1

ALD  
10,3±5

GOT  
56±11

GPT  
32±7

En resumen, creemos que la investigación de la actividad enzimática especialmente de CPK, aporta nuevos datos al estudio de los heterozigotos de la enfermedad de Duchenne. Sin embargo, como hemos señalado, en algunos casos, cuatro en nuestra casuística no aparecen hiperenzimias séricas en hembras portadoras seguras del gen distrófico, dato también observado por otros autores. Ello es difícil de explicar aceptando la hipótesis de Lyon (véase Tabla IX).

Se han descrito la existencia de transmisoras clínicas, que presentarían signos menores de la enfermedad. Según Moser y cols. (1964), un 10% de las mujeres transmisoras presentan síntomas clínicos caracterizados por una distrofia muscular más o menos manifiesta semejante a la forma rizomélica.

Nosotros hemos podido observar tres transmisoras pertenecientes a la misma familia, con alteraciones anatomopatológicas. Una de ellas (figura 12), madre de dos distróficos y de dos portadoras presenta una marcada pseudohipertrofia de las

37,1 y el valor mínimo de 3,6 U. Bruns. Para la GOT los límites superior e inferior son 114 y 32. Para la GPT estos límites son 90 y 12 u. Wroblewski. Los valores promedios de las actividades enzimáticas séricas obtenidos en 16 portadoras son:

pantorrillas. No tiene ninguna dificultad en la deambulación, ni se fatiga. No presenta otro síntoma que la pseudohipertrofia. Sus dos hijas (figura 13) con manifiesta hiperenzimias presentan lesiones anatomopatológicas musculares, sin ningún signo clínico de D. M. P. Otra portadora bioquímica de esta misma familia tampoco presenta ningún signo clínico. No ha sido posible practicar la biopsia muscular en esta niña.

En la tabla IX se consideran las actividades de CPK séricas verificadas en portadoras de la enfermedad de Tipo III a, según distintos autores. Asimismo, en la parte inferior de la tabla puede observarse las actividades séricas de CPK en portadoras tipo III b (Becker). De este tipo III b no podemos aportar ninguna casuística personal.

Resumiendo este apartado podemos afirmar que la determinación de las actividades enzimáticas séricas es muy importante para la detección de portadoras del gen responsable de la enfermedad de Duchenne, destacándose entre los en-

TABLA IX

## ACTIVIDADES CPK EN PORTADORAS DE DUCHENNE (TIPO III a)

| <i>Método</i>                        | <i>Número<br/>Total</i> | <i>Número<br/>Anormal</i> | <i>Porcentaje<br/>Anormal</i> | <i>Autores</i>                  |
|--------------------------------------|-------------------------|---------------------------|-------------------------------|---------------------------------|
| Kuby                                 | 10                      | 5                         | 50 %                          | Sugita y Tuler                  |
|                                      | 22                      | 15                        | 68 %                          | Milhorat y cols. 1965           |
|                                      | 3                       | 2                         | 67 %                          | Stephens ycol. 1965             |
| Enner y<br>Rosenbery                 | 53                      | 38                        | 72 %                          | Dreyfus y cols. 1965            |
|                                      | 15                      | 12                        | 80 %                          | Hugues 1963                     |
|                                      | 15                      | 10                        | 67 %                          | Pearce y col. 1964              |
|                                      | 17                      | 15                        | 88 %                          | Wilson y cols. 1965             |
|                                      | 37                      | 24                        | 65 %                          | McAlpine y Thompson 1966        |
| Tanzer y<br>Gilvarg                  | 8                       | 4                         | 50 %                          | Pearson y col. 1963             |
|                                      | 26                      | 22                        | 85 %                          | Richterich y cols. 1963         |
|                                      | 7                       | 6                         | 86 %                          | Rotthauwe y Kowalewski,<br>1965 |
|                                      | 14                      | 11                        | 78 %                          | Wiesmann y col. 1965            |
|                                      | 30                      | 20                        | 67 %                          | Emery                           |
| <i>Total</i>                         | <i>257</i>              | <i>184</i>                | <i>72</i>                     |                                 |
| <i>Método</i><br>Tanzer y<br>Gilvarg | <i>15</i>               | <i>11</i>                 | <i>73 %</i>                   | <i>Casística personal</i>       |

## ACTIVIDADES CPK EN PORTADORAS DMP. TIPO III b (EMERY 1968)

| <i>Método</i> | <i>Número<br/>Total</i> | <i>Número<br/>Anormal</i> | <i>Porcentaje<br/>Anormal</i> | <i>Autores</i>         |
|---------------|-------------------------|---------------------------|-------------------------------|------------------------|
|               | 1                       | 1                         | 100 %                         | Hughes (1963)          |
|               | 9                       | 6                         | 67 %                          | Wilson (1965)          |
|               | 23                      | 11                        | 48 %                          | Rotthauwe y Kowalewski |
|               | 26                      | 23                        | 50 %                          | Emery                  |

zimas considerados la actividad CPK que aumenta en 73% de casos.

La enzimología sérica y la clínica nos permite distinguir tres grupos de portadoras:

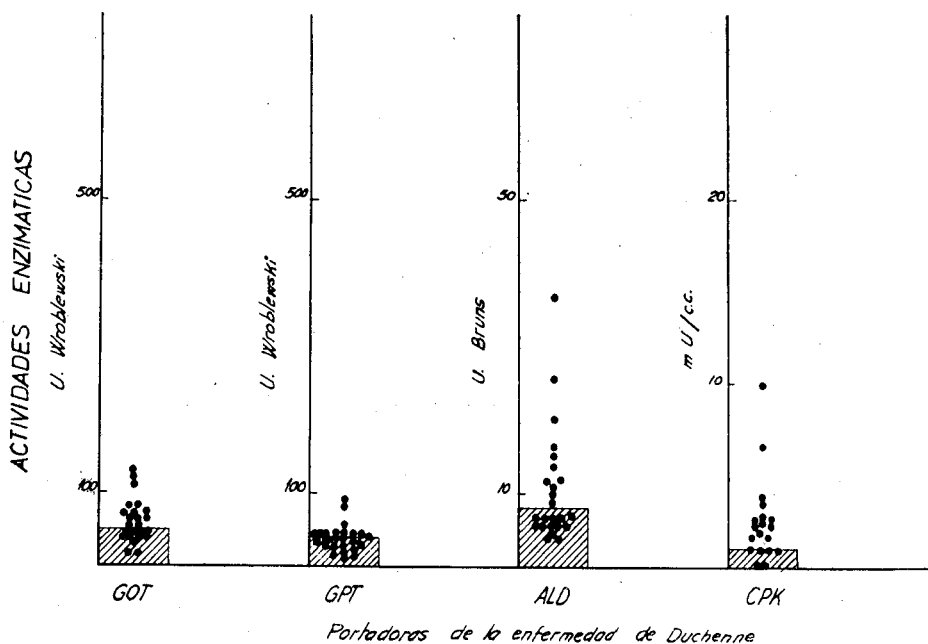


Figura 21. — Actividades enzimáticas séricas de GOT, GPT, ALD y CPK en portadoras de la D. M. P., tipo IIIa.

a) Portadoras sin ningún tipo de alteración bioquímica ni clínica. Solamente podemos considerarlas como tales si en sus ascendentes familiares y/o en su descendencia, existe más de un caso de enfermedad. En nuestra casuística constituyen el 27%.

b) Portadoras bioquímicas, en las que se demuestra exclusivamente una hiperenzimemia sérica. Forma el 73% de nuestra casuística.

c) Portadoras bioquímicas en las que se demuestra un rasgo clínico. Según Moser y cols. un 10% de las portadoras presentan signos menores de la enfermedad, como

pseudohipertrofia de las pantorrillas o una D.M.P. del tipo II. Nosotros hemos observado pseudohipertrofia de las pantorrillas en un caso. Sin embargo, hemos observado lesiones histológicas musculares en tres casos.

Para explicar estos grupos sugerimos la siguiente hipótesis partiendo de la de Lyon (Tabla X).

a) Si el número de miofibrillas con el cromosoma X mutado activo es muy pequeña, tendremos una portadora de **PRIMER GRADO**, en la que no se demostrará anomalía bioquímica alguna.

b) Si el número de miofibrillas



TABLA X

- I Miofibrillas distróficas  $\pm$  miofibrillas normales + + + portadora sin alteración bioquímica  
(Portadora de primer grado)
- II Miofibrillas distróficas + miofibrillas normales + + + portadora bioquímica  
(portadora de segundo grado)
- III Miofibrillas distróficas + + miofibrillas normales + + + portadora bioquímica y clínica  
(portadora de tercer grado)

Hipótesis que permitiría la explicación de que en una hembra con un cromosoma X portador del gen responsable de la Distrofia muscular presente o no alteraciones bioquímicas y clínicas.

TABLA XI

| ENFERMEDAD                            | I. INCIDENCIA   | I. PREVALENCIA  | FRECUENCIA   | EFECTACIA BIOLOGICA | FREC. PROBABLE ESPAÑA                            | I. MUTACIONES   |
|---------------------------------------|---|---|--|---------------------|--|---|
| DMP IIIa                              | $279 \times 10^{-6}$ (Morton)<br>$120 \times 10^{-6}$ (Stev.) | $66 \times 10^{-6}$ (Morton)  | $2,5 \times 10^{-6}$ (Mos)<br>$2,4 \times 10^{-6}$ (Walt.)<br>$1,8 \times 10^{-6}$ (Chung) | 4 % (Morton)        | Incidencia período<br>1955 - 1964<br>920 casos   | $89 \times 10^{-6}$ (Morton)<br>$43 \times 10^{-6}$ (Walt.)<br>$72 \times 10^{-6}$ (Mos.) |
| DMP IIIb                              | $279 \times 10^{-7}$ (Kloep)<br>$177 \times 10^{-7}$ (Pool/a) | $66 \times 10^{-7}$ (Kloep)<br>$42 \times 10^{-7}$ (Pool/a)                                 | $5,5 \times 10^{-7}$ (Mos)   | 25 % (Moser)        | Incidencia período<br>1955 - 1954<br>92 casos    | $12 \times 10^{-6}$ (Mos.)  |
| DMP TIPO II<br>autosómico<br>recesivo | $38 \times 10^{-6}$ (Mort.)                                   | $12 \times 10^{-6}$ (Mort.)   | $12 \times 10^{-6}$ (Mort.)<br>$9 \times 10^{-6}$ (Walt.)<br>59% del total (Mort)          | 25 % (Morton)       | Incidencia período<br>1955 - 1964<br>244 casos   | $31 \times 10^{-6}$ (Morton)  |
| DMP TIPO II<br>esporádico             | $27 \times 10^{-6}$ (Mort.)                                   | $8 \times 10^{-6}$ (Morton)   | $8 \times 10^{-6}$ (Morton)<br>41 % del total<br>(Morton)                                  |                     | Incidencia período<br>1955 - 1964<br>173 casos   |   |
| DMP TIPO I                            | $4 \times 10^{-6}$ (Morton)                                   | $2 \times 10^{-6}$ (Morton)   | $2 \times 10^{-6}$ (Morton)<br>$5 \times 10^{-6}$ (Walt.)                                  | Normal (Morton)     | Incidencia período<br>1955 - 1965<br>25 casos    | $5 \times 10^{-7}$ (Morton)<br>$4,7 \times 10^{-6}$ (Becker)                              |
| Enf. Steinert                         |   | $24 \times 10^{-6}$ (Lynas)<br>$370 \times 10^{-6}$ (Welan.)<br>$49 \times 10^{-6}$ (Klein) | $24 \times 10^{-6}$ (Lynas)<br>$40 \times 10^{-6}$ (Klein)                                 | 2/3 (Lynas)         | Frecuencia ( $36 \times 10^{-6}$ )<br>1116 casos | $8 \times 10^{-6}$ (Lynas)<br>$16 \times 10^{-6}$ (Klein)                                 |
| Enf. Thomson                          |   |   | $3,8 \times 10^{-6}$ (Klein)   | Normal              | Frecuencia<br>110 casos                          |   |

con el cromosoma X mutado activo es mayor, la hembra será portadora bioquímica o PORTADORA DE SEGUNDO GRADO.

c) Si el número de miofibrillas «distróficas» es importante, quizás superior al de miofibrillas normales, se tratará de una PORTADORA DE TERCER GRADO.

## RESUMEN Y CONCLUSIONES

Se presenta un estudio genético de la distrofia muscular progresiva, tipo III (enfermedad de Duchenne), partiendo de una doble orientación: 1) análisis del «pedigree» (Genética estadística); 2) estudio de las actividades enzimáticas séricas de creatinfosfoquinasa (CPK), 1,6 difosfofructoaldolasa (ALD), transaminasa - glutámico - oxalacética (GOT) y transaminasa - glutámico - pirúvica (GPT) en familiares de los enfermos (Genética bioquímica), con objeto de detectar las hembras transmisoras, clínicamente sanas, de la enfermedad.

Se precisan una serie de índices básicos en la Genética actual como son los de incidencia y de prevalencia de una enfermedad determinada. Asimismo, consideramos el índice de mutación, el problema de los «linkages» y la Ley de Hardy-Weimberg.

Se exponen las características clínicas más importantes de los tipos III a, ligado al sexo, maligno, III b ligado al sexo, menos maligno

(Becker) y III c autosómico recesivo (Walton), que comprende la enfermedad de Duchenne. Resumimos nuestras observaciones anatomopatológicas obtenidas en 13 enfermos tipo III a en que se practicó la biopsia muscular.

En el aspecto bioquímico después de considerar las alteraciones bioquímicas intracelulares más sobresalientes que se observan en la enfermedad de Duchenne, resumimos nuestra experiencia (expuesta en otro trabajo) relativa a las alteraciones hemáticas de las actividades enzimáticas de CPK, ALD, GOT, GPT y LDH. Son muy importantes los aumentos de todas las enzimas (especialmente CPK, enzima organoespecífico muscular) en la fase inicial de la enfermedad, en tanto en la fase final los valores son prácticamente normales (Correlación negativa clínico-enzimática). Mediante estos enzimas puede demostrarse que un niño padece una enfermedad de Duchenne, antes de aparecer los primeros signos clínicos.

No conocemos, en España, datos relativos a la frecuencia de la enfermedad de Duchenne. Por ello, partiendo de los datos de Morton y Chung y de otros autores, y precisando que son cifras solamente aproximadas, pero de indudable interés clínico, hemos calculado:

a) Incidencia (número de individuos afectados por millón de varones nacidos) para la década 1955/1964, que en España han nacido (Anuario estadístico) 3.297.537 varones ten-

dremos alrededor de 920 varones que padecerán la enfermedad.

b) Frecuencia (Número de individuos enfermos por millón de habitantes de la población). Aceptamos la frecuencia promedio (Walton; Moser y cols. Morton y col.) de 20 casos por millón de habitantes, por ello en España habrá alrededor, en el momento actual, de 650 casos, teniendo en cuenta que en el año 1964 el país contaba 31.339.497 habitantes.

Se han estudiado los «pedigrees» de 18 distróficos de Duchenne, separándose en tres grupos:

a) Casos familiares con más de un enfermo. Se han estudiado 6 familias, con un total de 16 distróficos y 18 portadoras (según la clasificación genético-enzimática).

b) Casos con un solo miembro afecto en la familia, pero en la que se han demostrado portadoras bioquímicas. Son 5 «propositus» y 7 portadoras.

c) Casos esporádicos, en los que la investigación bioquímica en hembras familiares de los distróficos ha sido negativa. Tenemos 7 «propositus».

Agrupando por un lado los varones distróficos de la última generación (hayan fallecido o no) tenemos en el apartado a) 11 casos y en el b) 12. Ello representa un 48% de casos familiares frente a un 25% de los restantes.

Por otro lado, si resumimos los casos de los grupos a) y b) y dejamos aparte los del grupo c), obten-

dremos un total de 21 distróficos, frente a 25 casos de portadoras, lo cual significa que un 46% de varones han heredado el cromosoma portador del gen distrófico y 54% de hembras que, o bien lo han heredado, o bien han sufrido la primera mutación.

Hemos investigado las actividades séricas de CPK, ALD, GOT y GPT en 32 hembras familiares de distróficos. Creemos que una mujer puede considerarse portadora cuando cumple uno de estos dos requisitos:

a) Cuando presenta una hiperenzimia sérica (CPK).

b) Cuando tenga dos miembros de una familia genotípicamente distróficos; estos miembros pueden ser un hermano y un hijo; dos hijos varones, o un varón distrófico y una hija con hiperenzimia sérica (CPK).

La clasificación de las portadoras de Pierce cumple perfectamente en sentido clínico, ahora bien, con criterio genético-enzimático proponemos la siguiente modificación:

a) Mujeres con un hijo miopático y un hermano o tío enfermos.

b) Mujeres con un hijo y un sobrino miopáticos (éste, hijo de una hermana).

c) Mujeres con dos o más hijos miopáticos pero sin consanguíneos ni tíos afectados.

d) Hembras que presentan una hiperenzimia (CPK) sérica demostrada en dos ocasiones.

e) Hembras con un hijo distrófico y una hija con hiperenzimia sé-

rica demostrada en más de dos ocasiones.

f) Hembras con un hermano distrófico y una hija portadora.

El estudio de las actividades enzimáticas séricas de CPK, ALD, GOT y GPT, en 16 hembras consideradas portadoras de acuerdo con el criterio expuesto, nos ha demostrado:

a) En 12 casos se observa aumento de la actividad de algún enzima. En dos casos aumentan los cuatro; en tres casos aumentan tres; en cuatro casos aumentan dos; en tres casos aumenta la actividad de un enzima y en cuatro casos se observa normoenzimia sérica.

b) La actividad CPK aumenta en 11 casos sobre 15 estudiados (73%); la actividad ALD aumenta en 7 sobre 16 (43%) la actividad GOT aumenta en 6 sobre 16 (37%), si bien son aumentos poco significativos; y la GPT aumenta en tres casos.

c) Los valores promedios con sus intervalos de confianza obtenidos han sido los siguientes: CPK  $2,5 \pm 1$  mU/c.c.; ALD  $10,3 \pm 5$  U. Bruns; GOT  $56 \pm 11$  U. Wroblewski y GPT  $32 \pm 7$  U. Wroblewski.

Por tanto, afirmamos que la determinación de las actividades enzimáticas séricas es muy importante para la detección de hembras portadoras del gen responsable de la enfermedad de Duchenne, destacándose entre los enzimas considerados la actividad CPK que aumenta en 73% de casos.

La enzimología sérica y la clínica

nos permite distinguir tres grupos de portadoras.

a) Portadoras sin ningún tipo de alteración bioquímica ni clínica. Solamente podremos considerarlas como tales si en sus ascendentes familiares y/o en su descendencia, existe más de un caso de la enfermedad. En nuestra casuística constituyen el 27%.

b) Portadoras bioquímicas, en las que se demuestra exclusivamente una hiperenzimia sérica. Forman el 73% de nuestra casuística.

c) Portadoras bioquímicas, en las que se demuestra un rasgo clínico. Según Moser y cols. un 10% de las portadoras presentan signos menores de la enfermedad, como pseudohipertrofia de las pantorrillas o una D. M. P. del tipo II. Nosotros hemos observado pseudohipertrofia de las pantorrillas en un caso. Sin embargo, hemos observado lesiones histológicas musculares en tres casos.

Para explicar estos grupos, sugerimos la siguiente hipótesis partiendo de la de Lyon (Tabla X).

a) Si el número de miofibrillas con el cromosoma X mutado activo es muy pequeño, tendremos una **PORTADORA DE PRIMER GRADO**, en la que no se demostrará anomalía bioquímica alguna.

b) Si el número de miofibrillas con el cromosoma X mutado activo es mayor, la hembra será una portadora bioquímica o **PORTADORA DE SEGUNDO GRADO**.

c) Si el número de miofibrillas «distróficas» es importante, quizás superior al de miofibrillas normales, se tratará de una PORTADORA DE TERCER GRADO.

La determinación de la actividad sérica CPK tiene, según Emery, interés para detectar el 50% de portadoras del tipo III b (Becker). De este tipo de D. M. P. no podemos presentar ninguna conclusión personal.

Se presentan los «pedigrees» de dos «propositus» tipo III c (autosó-

mico recesivo). Uno de ellos se trata de una niña de 13 años con una D. M. P. con pseudohipertrofia idéntica a la que se presenta en varones. No hay ningún antecedente familiar.

La otra familia estudiada se caracteriza por haber 3 miembros (1 varón y 2 hembras) distróficos de un mismo matrimonio fenotípicamente indemne. Los padres (no emparentados), probablemente son heterozigotos para el gen responsable del tipo III c.

### BIBLIOGRAFIA

- AEBI, V.; RICHTERICH; STILLHART; COLOMBO, J. P.; ROSSI, E. (1961): Progressive Muskeldystrophie in Kindesalter. *Helv. Paediat. Acta.* 56, 543-64.
- AEBI; RICHTERICH, R.; STILLHART, H.; COLOMBO, J. P., und ROSSI, E. (1961): Progressive Muskeldystrophie III. *Helv. Pediat. Acta.* 46, 543-564.
- Anuario estadístico de España. Edición Manual. 1965. Instituto Nacional de Estadística.
- A. L. LATNER (1967): Isoenzymes. *Advances in Clinical Chemistry.* Academic Press. New York.
- BALCELLS GORINA e I. de GISPert CRUZ: La distrofia miotónica como afección general y en sus aspectos oto-neuro-ofthalmológicos. *Rev. esp. Otoneuro-Oftalmología.* N.º 35 enero-febrero 1948.
- BECKER, P. E. (1961): Die Heterogenie der Myotonien. Second International Congress. of Human Genetics. Roma. Vol. III. Pág. 1547-1552.
- BECKER, P. E. (1964): Myopathien. *Humanan genetik.* Band. III/1. Pag. 441-550. Ed. Georg. Thieme Verlag. Stuttgart.
- BECKER, P. E. (1965): Zur Genetik der Muskeldystrophien. 8.º Congreso Internacional de Neurología. (Viena Proceedings. Tomo II, 179-192.
- BECKER, P. E. (1957): Neue Ergebnisse der Genetik der Muskeldystrophien. *Acta. Genet.* 7, 303-310.
- BAJOLLE, F.; DEVILLE, A., y BOREL, J. P. (1968): Electrophoresis des isoenzymes de la lactico-déshydrogénase sur acetate de cellulose. *Rev. Franç d'Et Clin. et Biol.* XXI, 93-100.
- BERMEYER, H. U. (1963): *Methods of Enzymatic Analysis.* Verlag-Chemie Academic Press. New York. and London.
- BLYTH, H., y PUCH (1959): Muscular dystrophy in childhood. The genetic aspect. *An Human Genet.* 23, 127-163.

- BOUDOURESQUES, J.; SERRATRICE, G.; KHALL, R.: Les myopathies. Enciclopedia medico-chirurgicale. Paris.
- BOUDOURESQUES, J.; SERRATRICE, G.; KHALL, R.: La maladie de THOMSEN. Enciclopedia medico-chirurgicale. Paris.
- BOYER, S. H., y FAINER, D. C. (1963): Genetics and diseases of muscle. *Am. J. Med.* 35, 622-631.
- CLARKE, C. A.: Genética práctica. Blackwell Scientific Publications Ltd. (1964). Edición Española. Ediciones Toray, S. A. (1965).
- COLOMBO, J. P.; RICHTERICH; ROSSI, E. (1962): Serum Kreatin — Phosphokinase: Bestimmung und diagnostische Bedeutung. *Klinische Wochenschrift.* 40, 37-44.
- COROMINAS, A.; CAVALLÉ, F., y GISPÉRT, I.: Aspectos enzimáticos de la distrofia miotónica. Comunicación presentada en la XII Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología. Barcelona 1965.
- COROMINAS VILARDELL, A. (1966): Contribución al estudio enzimático sérico y genético en las miopatías. Tesis Doctoral. Universidad de Barcelona.
- CHUNG, C. S.; MORTON, N. E.; PETERS, H. A. (1960): Serum Enzymes and Genetic Carriers in Muscular Dystrophy. *Am. J. Human Genet.* 12, 52-66.
- CHUNG, C. S., y MORTON, N. E. (1959): Discrimination of Genetic Entities in Muscular Dystrophy. *Am. J. Human Genet.* 11, 339-359.
- DEUL, D. H. and J. F. L. VAN BREEMEN (1964): Electroforesis of Creatine Phosphokinase from Various Organs. *Clin. Chim. Acta.* 10, 276-283.
- DREYFUS, J. C.; SCHAPIRA, G. and SCHAPIRA, F.: Serum Enzymes in the Physiopathology of Muscle. *Ann. New York. Acad. Scienc.* 235-249.
- DREYFUS, J. C., y SCHAPIRA, G. (1950): Les Syndromes biochimiques musculaires. En «Le Muscle». Ed. Expansion Scientifique Française.
- DREYFUS, J. C. et SCHAPIRA, G. (1961): Technique de dosage de la creatinephosphokinase du serum. *Rev. Franc. Etud. Clin. et Biol.* VI, 700-703.
- DREYFUS, J. C., y SCHAPIRA, G. (1962): Biochimie des progressiven Muskeldystrophie. *Klin. Wochens.* 40, 373-379.
- DREYFUS, J. C.; SCHAPIRA, y DEMOS, J. (1960): Etude de la creatinekinase sérique chez les myopathes et leurs familles. *Rev. Franc. Etudes Clin. et Biol.* 5, 384-386.
- DREYFUS, J. C. et SCHAPIRA, G. (1960): Les Récents progrès de la sémiologie enzymatique. *Rev. Franc. Etud. Clin. et Biol.* 5, 769-771.
- DREYFUS, J. C.; SCHAPIRA, G.; SCHAPIRA, F., y DEMOS, J. (1961): Sur la Détection des heterozygotes dans la Myopathie. *Proceeding of the Second International Congress of Human Genetics. Roma. Vol. III. Pág. 1553-1561.*
- DREYFUS, F. E.; HOGAN, G. R. (1961): Survival in X-chromosomal muscular Dystrophy. *Neurology.* 11, 734-742.
- DUBOWITZ, V. (1960): Progressive Muscular Dystrophy of the DUCHENNE Type in Males and its Mode of Inheritance. *Brain.* 83, 432-439.
- DUMAINE, L., y LOZERON, P. (1964): Estudio clínico y genético de la distrofia miotónica (STEINERT) y de la miopatía congénita (THOMSEN). *J. Gen. Hum.* 10, 3.
- EMERY, A. E. H. (1963): Clinical Manifestations on two Carriers of DUCHENNE. Muscular dystrophy. *Lancet.* 1, 1126-1128.
- EMERY, A. E. H. (véase addenda).
- EPPENBERGER, M. E.; EPPENBERGER, H. M.; KAPLAN, N. O. (1967): Evolution of Creatine Kinase. *Nature.* 214, 239-241.
- FARRERAS VALENTÍ, P. (1965): Malformaciones heredodegeneraciones y enfermedades congénitas del sistema nervioso. *Patología y Clínica Médicas. Tomo IV,* dirigido por el profesor Pedro Pons. Ed. Salvat.
- FREZAL, J.; DE GROUCHY, J.; LAMY, M., y POGMAN, C. (1957): Myopathie et daltonisme. Analyse d'un pedigree. *Ann. Human Genetics.* 21, 237-243.

- FARRERAS VALENTÍ, P.; CODINA PUIGGRÓS, A. (1965): Miopatías o enfermedades musculares. Tomo IV. En Patología y Clínica Médicas, dirigido por el Prof. P. PONS. Ed. Salvat.
- I. de GISPERT CRUZ, y A. COROMINAS: Semiología enzimática en Neurología. Comunicación presentada en la Sociedad Española de Neurología. Barcelona. Diciembre. 1964.
- I. de GISPERT CRUZ, y A. COROMINAS VILARDELL (1965): Semiología enzimática en las miopatías Proceedings 8 th. International Congress of Neurology. Tom. IV. 169-172.
- GISPERT CRUZ, y COROMINAS VILARDELL (1965): Semiología enzimática en las miopatías. Medicina Clínica XLIV, 32-41.
- GOWERS, K. R.: Enfermedades del sistema nervioso. 2.ª edición. Ed. España y Cía., 1893.
- HERITEER, L'PH (1954): Traité de génétique; Tomo I y II. Presses Universitaires de France. París.
- HENLEY, K. S.; SCHMIDT, E., y SCHMIDT, F. W. (1968): Enzimas en el suero y su valor diagnóstico Ed. Espaxs. Barcelona.
- HEYCK, H.; LAUDAHN, G.; LUGERS, C. J. (1963): Fermeentaktivitäts bestimmungen in der gesunden menschlichen Musculatur und bei Myopathien. II Mitteilung. Enzymaktivitätsänderungen im muskel bei Dystrophie musculorum progresiva. Klin. Wochs 41, 500-509.
- HEYCK y LAUDAHN (1953): Fermentaktivitäts-bestimmungen in der gesunden menschlichen Musculatur und bei Myopathien. III Mitteilung. Klin. Wochs. 41, 905-904.
- HEYCK, H., and LAUDAHN (1967): Muscle and serum enzymes in Muscular Dystrophy and Neurogenic Muscular atrophy. Exploratory concepts in Muscular Dystrophy. 232-240. Ed. A. T. Milhorat. Excerpta Medica Foundation.
- HUGUES, D. P. (1962): Serum enzymes in Carriers of muscular Dystrophy. Brit. Med. Journal, 2, 963-964.
- HUDSON, A. J.; STRICKLAND, K. P., y WILENSKY (1967): Serum Enzymes Studies in Familial Hyperkalemic Periodic Paralysis Clin. Chim. Act., 17, 331-337.
- KAROIWA; MIYAZAKI, T. (1967): Epidemiological Study of Myopathy in Japan. Exploratory Concepts in Muscular Dystrophy. 48-102. Ed. A. T. Milhorat. Excerpta Medica Foundation.
- KELLY, S.; BELORIT, A., y COPELAND, W. (1967): Factors Affecting LDH isozyme Patterns of Muscle. Clin. Chim. Acta. 18, 483-484.
- KLEIN, D. (1961): La Distrofia miotonica e il problema delle Miotonie da un punto di vista Clinico o Genetico. Proceeding of the Second International Congress of Human Genetic. Roma Vol. III. Pag. 1576-1578.
- KING ENGEL (1967): A Critique of Congenital Myopathies and Other Disorders. Exploratory Concepts in Muscular Dystrophy. 27-40. Ed. A. T. Milhorat. Excerpta Medica Found.
- KLOEFFER, W. H. (1964): Genetics Aspects of Neuromuscular Disease; in Disorders of Congenital of Voluntary Muscle, Edited by John N. Walton. Ed. Churchill. LTD London.
- KOWALEWSKI. SCHONBOHM UND ROTTAUWE HANS-HERNER (1965): Die Bedeutung der Serumenzyme für die Frühdiagnose des progresiven Muskeldystrophie. Monatsschrift für Kinderheilkunde 481-486.
- LAMY, M. (1944): Les applications de la génétique á la médecine. G. Doin et Cie. Ed. París.
- LAMY, M. (1952): Las maladies héréditaires. Presses Universitaires de France.
- LAMY, M.; GROUCHY, J. (1954): L'Hérité de la myopathie. J. Génétique humaine vol. 3, 219-261.

- LANARI, A.: Miotonía. Ed. «El Ateneo». Buenos Aires. 1942.
- LAUDAHN, G., y HEYCK (1963): Fermentaktivitäts-bestimmungen in der gesunden monochlichen Muskulatur und bei Myopathien I Mitteilung. Enzymmuster und intracelluläre Verteilung von Enzymen im gesunden Skelettmuskel. *Klin. Wochs* 41, 493-500.
- LATNER, A. L., y TURNER, D. M. (1967): Quantitative Assay of Lactate Dehydrogenase Isoenzymes by Reflectance Densitometry. *Clin. Chim. Acta.* 15, 97-101.
- LYON, M. F. (1961): Sex Chromatin and Gene Action in the Mammalian Chromosome. Pág. 135-148.
- LYON MARY, F. (1961): Genetic Factors on the X-chromosoma. *The Lancet*, 434.
- LYON MARY, F. (1963): Sex Chromatin and gene action in the mammalian X-Chromosome.
- LYON MARY, F. (1961): Gene action in the X-Chromosome of the mouse (*Mus musculus*). *Nature* 190, 372-373.
- LYNAS, M. A. (1957): Dystrophia Miotonica With Special Reference to Northern Ireland. *Ann. Human Genetics.* 21, 318-351.
- LOWENTHAL, A.; VAN SAUDE, M., y KARCHER, D. (1964): Proteinigrammes et Enzymogrammes de Protéines Musculaires en Pathologie Humaine. *Clin. Chim. Acta.* 2, 31-39.
- MCKUSICK, V. A. (1962): On the X-Chromosome of Man. *The Quarterly Review of Biology* 37. 70-175.
- MENACHE, R., y GAIST (1967): Microdeterminazione colorimetrica in serie della creatinichinasi sierica e sua importanza clinica e biologica *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* 43. 39-41.
- MORTON, N. E., y CHUNG, C. S. (1959): Clinico-Genetics Aspects of Muscular Dystrophy. *Am. J. Human Genet.* 11, 360-378.
- MORTON, N. E. (1958): Segregation Analysis in Human genetics. *Science.* 127, 79-80.
- MORTON, N. E., y CHUNG, C. S. (1961): Genetics of Muscular Disorders. *Proceedings of the Second International Congress of Human Genetics Roma.* Vol. III, Pág. 1599-1601.
- MOSER, H.; WIESMANN; RICHTERICH, R., y ROSSI, E. (1966): Progressive Muskeldystrophie VIII. Häufigkeit, Klinik und genetik der Typen I und II. *Schweizerische Medizinische, Wochenschrift.* 96, 169-174.
- MOSER, H.; WIESMANN; RICHTERICH, R., y ROSSI, E. (1964): Progressive Muskeldystrophie VI. Häufigkeit, Klinik und Genetik der Duchenne-Form *Schw. Med. Wochens.* 94, 169-174.
- NISSEN KARL (1923): Beiträge zur Kenntnis der Thomsenschen Krankheit/Myotonia congenita mit besonderer Berücksichtigung des hereditären Momentes und seinen Beziehungen zu den Mendelschen Vererbungsregeln. *Z. Klin. Med.* 97, 58-93.
- OKINAKA, S.; KUMAGAI, H.; EBACHI, S.; SUGITA, H.; MOMOI H. TOYOKURA, Y.; FUJIE, Y. (1961): Serum Creatin Phosphokinase. *Arch. Neurol.* 4, 520-525.
- PENNINGTON, R. J. (1963): Biochemistry of Dystrophic Muscle. *Biochem. J.* 88, 64-69.
- PENNINGTON, R. J. (1967): Chemical pathology of muscle. II Symposium on Cerebral Lipidosis and International Summerschool on Pathological Neurochemistry-Nato Coimbra, 8-15, Julio.
- PENNINGTON, R. J. (1964): Biochemical Aspects of Muscle Disease. En *Disorders of Voluntary, Muscle.* Ed. J. M. Walton.



- PERMANYER, J. J.; BONASTRE, R., y COROMINAS, A.: Valor clínico de la lactatodeshidrogenasa, aldolasa y sorbitatodeshidrogenasa del suero. *Medicina Clínica*, julio, 1964.
- PERMANYER, J. J.; BONASTRE, R.; COROMINAS VILARDELL, A.: Estudio de la aldolasa en las miopatías.
- PERMANYER, J. J.; COROMINAS, A. (1966): Aspecto genético enzimático de la enfermedad de Duchenne. Comunicación presentada en XIV Jornadas A.N.M. E.A.C., Pamplona, julio, 1966.
- PERMANYER, J. J.; BONASTRE, R.; COROMINAS, A. (1965): Estudio de la aldolasa (difosfofructoaldolasa) en la distrofia muscular progresiva y otras miopatías. *Revista de diagnóstico Biológico*. XIV, 6, 377-384.
- PHILIP, V.; WALTON, U. N. (1957): Colour Blindness and the Duchenne Type Muscular Dystrophy. *Ann. Human. Genetics* 21. 155-157.
- ROSALKI, S. B. (1965): Creatine Phosphokinase Isoenzymes. *Nature* 207, 414.
- ROTTAUWE, H. W.; KOWALEWSKI, S. (1966): Gatartige recessiv X chromosomal Vererbte Muskeldystrophie. I Untersuchungen bei Merkmalsträgern. *Human genetik* 3 17-29.
- ROTTAUWE, H. W.; KOWALEWSKI, S. (1966): Gatartige recessiv X chromosomal vererbte Muskeldystrophie II Untersuchungen bei Konduktorinnen.
- SCHAPIRA, F.; DREYFUS, J. C.; SCHAPIRA, G.; DEMOS, J. (1960): Etude de l'aldolase et de la creatinekinase du sérum chez les mères de myopathes. *Rev. Franç., d'Etud., Clin. et Biol.* 5, 990-994.
- SCHAPIRA, F.; DREYFUS, J. C.; SCHAPIRA, G.: La durée de séjour dans le plasma de l'aldolase chez le lapin. Etude à l'aide d'une aldolase marquée à l'iode radioactif. *Rev. Et. Clin. Biol.* 1962. VII. 829-832.
- SCHAPIRA, G.; DREYFUS, J. C.; SCHAPIRA, F. (1967): Muscle Type Difference in Neurogenic Atrophy and Myogenic Dystrophy. *Exploratory Concepts in Muscular Dystrophy* 176-187.
- SHAW, R. F.; PEARSON, C. M.; CHROWHHURY, S. R. (1967): Serum Enzymes in Sex-linked (Duchenne) Muscular Dystrophy. *Arch. Neurol.* 16, 115-122.
- SIDBARY, J. B. (1967): The Genetics of the Glucogenosis Affecting Muscle. *Exploratory Concepts in Muscular Dystrophy*. Pág. 83-89. Ed. A. T. Milhorat. *Excerpta Medica Found.*
- STAGG, B. H., and WHYLEY, G. A. (1968): A Quantitative Method for the Estimation of Tissue Lactate Dehydrogenase Isoenzymes on Cellulose Acetate. *Clin. Chim. Acta* 19, 139-145.
- SARTESCHE, P. (1961): Problemi Genetici-clinico delle Distrofia Muscolare. *Proceeding of the Second International Congress of Human Genetics*. Roma Vol. III. Pág. 1612-1616.
- SKYRING ALAN, y MCKUSICK VICTOR, A. (1961): Clinical Genetic and Electrocardiographie Studies in Childhood Muscular Dystrophy *Am. J. Mod. Sci*, 242, 534-547.
- STEPHENS, F. E., y TYLER, F. H. (1951): Studies in Disorders of Muscle V. The Inheritance of Childhood Progressive muscular Dystrophy in 33 Childrens. *Am. J. Hum. Genet* 3, 111.
- STERN, CURT (1960): Principios de Genética humana. Traducción española. Año 1963. Ed. «El Ateneo».
- STEVENSON, A. C. (1958): Muscular Dystrophy in Northern Ireland, IV. Some Additional Data. *Ann. Human Genetics*, 22, 231-234.
- THOMPSON, M. W. (1962): Carrier Detection in Muscular Dystrophy. *Lancet*, 2, 1920.
- TAVETANOVA, E. and OGNIANOV, M. (1967): A Case of Absence pf LDH, in the Mus-

- cle Homogenate from a Patient with Progressive Muscular Dystrophy. *Clin. Chim. Acta* 18, 87-88.
- TYLER, F. H., y WINTROBE, M. M. (1950): Studies in Disorders of Muscle. I The Problem of Progressive Muscular Dystrophy. *Ann. Intern. Med.* 32, 72-79.
- TYLER, F. H., y STEPHENS, F. E. (1950): Studies in Disorders of Muscle. II Clinical Manifestations and Inheritance of Facioescapulohumeral Dystrophy in a Large Family. *Ann. Inter. Med.* 32, 640-660.
- TYLER, F. H., y STEPHENS, F. E. (1951): Studies in Disorders of Muscle. IV. The Clinical Manifestations and Inheritance of Childhood Progressive. Muscular Dystrophy. *Ann. Inter. Med.* 35, 169-185.
- VAN DER HELM, H. J.; ZONDAG, H. A. KLEIN, F. (1963): On the Source of LDH in Cerebrospinal Fluid. *Clin. Chim. Acta*, 8, 193-196.
- VESELL ELLIOT (1965): Genetic control oof Isozyme Paterns in Human Tissues. Progress in Medical Genetics. Edited by A. G. Steinberg y A. G. Steinberg y A. G. Bearn. Vol. IV. William Heinenmann Medical Books Ltd.
- WALTON, J. N. (1956): The Inheretance of Muscular Dystrophy. Further Observations. *Ann. Human. Genetics.* 21, 40-58.
- WALTON JOHN, N.: Disorders of Voluntary Muscle. 1964. Ed. J. A. Churchill. Ltd. London.
- WALTON, J. N. (1964): Progressive Muscle Dystrophy. Disorders of Voluntary Muscle.
- WALTON JOHN, and NATTRASS, F. J. (1954): On the Classification, Natural History and Treatment of the Myopathies. *Brain* 77, 1969-229.
- WALTON, J. N. (1961): Some Recent Observations on the Duchenne Type Muscular Dystrophy. Proceeding of the Second International Congress of Human Genetics, Roma, 1917-1628.
- WELANDER, L. (1961): Genetics Research in Muscular Diseases in Sweden. Proceeding of the Second International Congress of Human, Genetics. Roma Vol. III Pág. 1629-1636.
- WIEME, R. J. (1965): Agar Gel Electrophoresis. Elsevier Publishing Company.
- WILKINSON, J. H. (1965): Introducción al diagnóstico enzimático. Ed. Toray, Barcelona.
- ZIELER, K. L.: Muscle Membrane as a Dynamic Structure and its Permeability to Aldolase. *Annals. New York, Scienc.*
- ZUNDEL WAYNE, S., TYLER FRANK, H. (1965): The Muscular Dystrophies II, The New England Journal of Medicine. 273, 596-601.
- ZUNDEL WAYNE, S. TYLER FRANK, H. (1965): The Muscular Dystrophies I. The New England Journal of Medicine. 273. 537-543.
- ZONDAG, H. A. (1967): Determination and Diagnostic significance of Lactate Dehydrogenase Isoenzymes. Royal Van Gorcam. Ltd.

#### ADDENDA

- EMERY, A. (1967): The use of Serum Creatinekinase for Detecting Carriers of Duchenne Muscular Dystrophy. Editor A. T. Milhorat New York. Pág. 90-97.
- EMERY, A. (1968): Benign - Linked Muscular Dystrophy. Research in Muscular Dystrophy. Pág. 74-83. Pitman Medical Publishing Co.